



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109550** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

*C07D 217/26* (2006.01)  
*A61K 31/4725* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 31/541* (2006.01)  
*A61K 31/553* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01)  
*A61P 29/00*  
*A61P 43/00*  
*C07D 237/34* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	<b>а 2013 02507</b>	(73) Власник(и):	<b>АСТЕЛЛАС ФАРМА ІНК.</b> , 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan (JP)
(22) Дата подання заявки:	<b>28.07.2011</b>	(74) Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.09.2015</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	JP 2008-501758 A, 24.01.2008 JP 2009-504587 A, 05.02.2009 WO 2008/116816 A1, 02.10.2008 JP 2008-7493 A, 17.01.2008 JP 2005-539036 A, 22.12.2005 JP 2006-501228 A, 12.01.2006 JP 2010-509201 A, 25.03.2010 WO 2009/15169 A1, 29.01.2009 WO 2009/009550 A1, 15.01.2009 JP 2009-544755 A, 17.12.2009 SELLITO, I. et al., Novel sulfamoyl benzamides as selective CB2 agonists with improvwd in vitro metabolic stability, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010.01, Vol. 20, №.1, p. 387-391, particularly, compounds 22, 23, 39 UY 32 415 A, 30.04.2010 EP 1 471 049 A1, 27.10.2004 WORM Karin et al.: "Simultaneous optimization on potency, selectivity and physicochemical properties for cannabinoid CB2 ligands", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 15, no. 29, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 3345-3366, XP002674006, ISSN: 1381-6128, DOI: 10.2174/138161209789105027, page 3355; figure (10), page 3363; figure (21)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2010-170338</b>		
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>29.07.2010</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>10.06.2013, Бюл.№ 11</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.09.2015, Бюл.№ 17</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/JP2011/067222, 28.07.2011</b>		
(72) Винахідник(и):	<b>Мацусіма Юдзі (JP), Камеда Мінору (JP), Хонда Суго (JP), Сугано Юкіхіто (JP), Усуда Хіроюкі (JP), Терасака Тадасі (JP), Терасава Такесі (JP), Нісіракі Фусако (JP)</b>		

**UA 109550 C2**

**(54) КОНДЕНСОВАНІ ЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ПІРИДИНУ**

---

**(57) Реферат:**

Проблема. Отримати сполуку, що застосовується як новий агент, який чудово придатний для профілактики і/або лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу, на основі агоністичної дії до канабіноїдного рецептора 2 типу.

Рішення. Проведене дослідження сполук, що мають агоністичну дію на канабіноїдний рецептор 2 типу, і підтверджено, що сполука піридину з конденсованим кільцем відповідно до даного винаходу має чудову агоністичну дію на канабіноїдний рецептор 2 типу. Така сполука піридину з конденсованим кільцем має агоністичну дію на канабіноїдний рецептор 2 типу і може застосовуватися як профілактичний і/або терапевтичний агент для лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу, таких як запальні захворювання і біль.

## Галузь техніки

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, зокрема, конденсованої циклічної сполуки піридину, яку застосовують як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для профілактики і/або лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу.

## 5 Рівень техніки

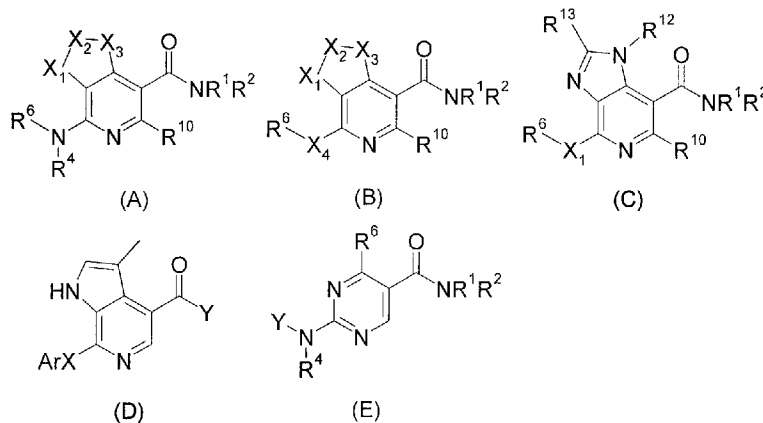
Канабіноїд є загальним терміном для компонентів марихуани, що містяться в коноплі. На даний момент відомо близько 60 видів або більше компонентів, які в основному включають тетрагідроканабінол, канабінол, канабідіол і подібні. Марихуану застосовують тисячі років як лікарський засіб або подібне, вона викликає психологічні і нервові реакції, і викликає сенсорну дезорієнтацію, ейфорію, знеболюючу дію, галюцинації і подібне. Канабіноїди володіють різними типами фармакологічної дії, і було виявлено, що вони володіють імунодепресивною дією, протизапальною дією, знеболюючою дією і подібними в доповнення до дії на центральну нервову систему.

10 Канабіноїд є сьомим рецептором трансмембранного G-зв'язаного білка, і в цей час ідентифіковані і скриновані два типи, включаючи канабіноїдні рецептори типу 1 (КБ1) і типу 2 (КБ2) (Nature, 1990, 346, 561-564 ; Nature, 1993, 365, 61-65). Людський КБ1 складається з 472 амінокислот і у високій мірі експресується в блідій кулі, смугастому тілі, чорній речовині, гіпокампі, мозочковому молекулярному шарі, корі головного мозку і подібним, в мозку. КБ1 також експресується в яєчках, сім'яному протоку, матці, тонкому кишечнику, кровоносних судинах і подібних, в доповнення до мозку. КБ2 складається з 360 амінокислот і демонструє 44 % гомологію до КБ1. КБ2 значною мірою експресується в селезінці, піднебінних мигдалинах і лімфатичних вузлах, а також в лейкоцитарних клітинах, таких як макрофаги, моноцити, В-лімфоцити, ЕК-клітинах, еозинофілах і подібних. Недавно було описано, що КБ2 також експресується в мозку (Science, 2005, 310, 329-332).

25 Було описано, що агоніст КБ2 володіє центральною знеболюючою дією (European Journal of Neuroscience, 2006, 23, 1530-1538) і периферійною знеболюючою дією (Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005, 102, 3093-3098). У доповнення було виявлено, що, оскільки КБ2 значною мірою експресується в гематоцитах і імуноцитах, агоніст КБ 2 володіє імунодепресивною дією і протизапальною дією (British Journal of Pharmacology, 2003, 139, 775-786). Було описано, що агоніст КБ2 володіє протисвербіжною дією при захворюваннях шкіри (Science, 2007, 316, 1494-1497) і може застосовуватися при atopічному дерматиті і подібних. Більше того, завдяки протизапальній дії і імунодепресивній дії агоніст КБ2 може бути ефективним при атеросклерозі (Nature, 2005, 434, 782-786), рефлюкс-езофагіті (European Journal of Pharmacology, 2007, 573, 206-213), захворюванні печінки (British Journal of Pharmacology, 2008, 153, 286-289) і хронічних захворюваннях печінки (Expert Opinion of Therapeutic Targets, 2007, 11, 403-409). Більше того, було описано, що КБ2 також експресується в остеобластах і остеокластах, і що агоніст КБ2 володіє дією, що підвищує активність остеобластів і інгібує активність остеокластів, тим самим надаючи дію інгібування остеоклазії (Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103, 696-701).

40 Як сполуки, що надають КБ2 агоністичну дію, були описані сполуки, представлені наступними Формулою (А) (патентний документ 1), Формулою (В) (патентний документ 2), Формулою (С) (патентні документи 3 і 4), Формулою (D) (непатентний документ 1) і Формулою (Е) (патентний документ 5), відповідно. Однак жоден з цих документів не включає опис або участь сполуки формули (I), описаної нижче, або її солі відповідно до даного винаходу,

45



(в формулах (A) і (B)  $X_1$  зокрема є  $NR^{12}$ ;  $X_2$  і  $X_3$  є групою  $-CR^{13}=CR^{11}$ - в поєднанні або  $X_3$  є  $NR^{12}$ ;  $X_1$  і  $X_2$  є  $-CR^{13}=CR^{11}$ - в поєднанні, більш детально див. у відповідних джерелах, див. відповідне джерело для формули (C) і див. відповідне джерело для формули (D), в формулі (E)  $R^6$  є метилом, хлором або  $CH_xF_n$ , більш детально див. у відповідному джерелі).

Посилання

Патентний документ

Патентний документ 1: публікація міжнародної заявки WO 2005/121140

Патентний документ 2: публікація міжнародної заявки WO 2007/017264

Патентний документ 3: публікація міжнародної заявки WO 2007/017237

Патентний документ 4: публікація міжнародної заявки WO 2008/116816

Патентний документ 5: публікація міжнародної заявки WO 2004/018433

Непатентний документ

Непатентний документ 1: Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 52, No. 19, pp 5785-5788

Опис винаходу

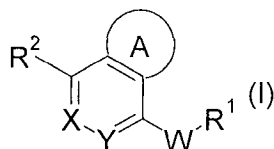
Проблеми, що вирішуються винаходом

У даному винаході представлена фармацевтична композиція, наприклад, фармацевтична композиція, що володіє КБ2 агоністичною дією, зокрема, фармацевтична композиція для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, і сполуки, що застосовується як активний інгредієнт фармацевтичної композиції.

Засоби розв'язання проблем

Автори даного винаходу провели ретельне дослідження агоніста КБ2. У результаті вони виявили, що конденсована циклічна сполука піридину, показана нижче, володіє чудовою КБ2 агоністичною дією і може бути агентом для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, тим самим завершуючи даний винахід.

Тобто, даний винахід стосується сполуки формули (I) або її солі, і фармацевтичної композиції, що містить сполуку або її сіль і екципієнт,



(в формулі

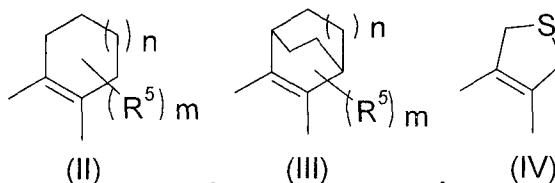
$X$  і  $Y$  є  $CH$ ,  $C$ -нижчим алкілом або  $N$ , де або  $X$ , або  $Y$  є  $N$ ,

$W$  є  $-NH-$ ,  $-N$ (нижчим алкілом)-,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  або  $-S(O)_2-$ ,

$R^1$  є циклоалкілом, який може бути заміщений, арилом, який може бути заміщений, ароматичним гетероциклом, який може бути заміщений, або неароматичним гетероциклом, який може бути заміщений,

$R^2$  є  $-Z-NR^3R^4$  або  $Z$ -циклічним аміно, який може бути заміщений,

$A$  частина є групою, представленою формулою (II), (III) або (IV),



$R^3$  є  $H$  або нижчим алкілом,

$R^4$  є нижчим алкілом, заміщеним однією або більше групами, вибраними з групи, що включає  $-OH-$ ,  $-O$ -нижчий алкіл, галоген, циклоалкіл, ціано,  $-S$ -нижчий алкіл,  $-S(O)$ -нижчий алкіл,  $-S(O)_2$ -нижчий алкіл і  $-O$ -галогено-нижчий алкіл,

$R^5$  є однаковими або різними і є нижчим алкілом або галогеном,

$Z$  є однаковими або різними і є  $-C(O)-$ ,  $-CH_2-$  або  $-S(O)_2-$ ,

$m$  є однаковими або різними і дорівнюють цілому числу від 0 до 10, і

$n$  є однаковими або різними і дорівнюють цілому числу від 0 до 2).

Крім того, якщо не вказано інакше, якщо символи в хімічній формулі в даному описі також застосовують в іншій хімічній формулі, однакові символи мають однакове значення.

Більше того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, яка містить сполуку формули (I) або її сіль. Крім того, фармацевтична композиція включає агент для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, який містить сполуку формули (I) або її сіль.

Даний винахід також стосується застосування сполуки формули (I) або її солі для виробництва фармацевтичної композиції для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, застосування сполуки формули (I) або її солі для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, сполуки формули (I) або її солі для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, і способу профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань, який включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі пацієнту. Крім того, "пацієнт" стосується людини або іншого ссавця, якому потрібна профілактика або лікування, і в іншому варіанті, пацієнт стосується людини, якій потрібна профілактика або лікування.

Ефект даного винаходу

Сполука формули (I) або її сіль володіє КБ2 агоністичною дією, і може застосовуватися як агент для профілактики і/або лікування пов'язаних з КБ2 захворювань.

Приклади пов'язаних з КБ2 захворювань включають запальні захворювання (наприклад, ревматоїдний артрит і деформуючий артрит), біль (наприклад, гострий біль, хронічний біль, ноцицептивний біль, біль при запаленні, біль при ревматоїдній артропатії і біль при деформуючому артрозі), рак і пухлини (наприклад, рак імунної системи, рак легенів, рак ободової і прямої кишки і лейкемія), респіраторні захворювання (наприклад, респіраторний дистрес-синдром, легеневий туберкульоз, астма і хронічне обструктивне захворювання легенів), захворювання печінки, захворювання мозку, захворювання очей (наприклад, очну гіпертонію, катаракту, глаукому і захворювання сітківки), захворювання шкіри (наприклад, прурітичний дерматит і мікоз поверхні шкіри), хвороби кровообігу (наприклад, хвороба Руньон-Гебердена, інфаркт міокарда, артеріосклероз, гіпертонію, рестеноз після коронарного стентування і тромбоз), алергічні захворювання (наприклад, анафілактичний шок, алергічну астму, atopічну астму і лікарські алергії), хвороби травлення (наприклад, запор, діарею, блювання, пептичну виразку, синдром подразненого кишечника і виразковий коліт), імунологічні захворювання (наприклад, імунологічна некомпетентність, псоріаз, ревматоїдний артрит, остеопороз, септичний шок і системний червоний вовчак), нейрогенні захворювання (наприклад, нейродегенеративне захворювання, нудоту, невропатію, недоумство, хворобу Паркінсона, шизофренічне захворювання, синдром нав'язливих станів, посттравматичний стрес, розлад пам'яті, втрату апетиту, анорексію, циркадну аритмію, апное уві сні, залежність від хімічних сполук, дискінезію, конвульсії і парестезію), остеогенез, відновлення кісток, ожиріння і подібні.

Варіанти здійснення даного винаходу

Далі представлений докладний опис даного винаходу.

"Нижчий алкіл" стосується лінійного або розгалуженого алкілу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (далі позначений як C<sub>1-6</sub>), наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу, н-гексилу і подібним. В іншому варіанті, нижчим алкілом є C<sub>1-4</sub> алкіл, в ще одному варіанті, нижчим алкілом є метил, етил або н-пропіл.

"Нижчий алкілен" стосується лінійного або розгалуженого C<sub>1-6</sub> алкілену, наприклад, метилену, етилену, триметилену, тетраметилену, пентаметилену, гексаметилену, пропілену, бутилену, метилметилену, етилетилену, 1,1-диметилетилену, 2,2-диметилетилену, 1,2-диметилетилену, 1,1,2,2-тетраметилетилену, 1-метилбутилену, і подібним. В іншому варіанті, нижчим алкіленом є C<sub>1-4</sub> алкілен, в ще одному варіанті, нижчим алкіленом є метилен, етилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен або 1,2-диметилетилен.

"Галоген" стосується F, Cl, Br і I. В іншому варіанті, галогеном є F або Cl, і в ще одному варіанті, галогеном є F, і в іншому варіанті, галогеном є Cl.

"Галогено-нижчий алкіл" стосується нижчого алкілу, заміщеному одним або більше атомами галогену. В іншому варіанті, галогено-нижчим алкілом є нижчий алкіл, заміщений від 1 до 5 атомами галогену, і в іншому варіанті, галогено-нижчим алкілом є трифторметил.

"Циклоалкіл" стосується C<sub>3-10</sub> насиченої вуглеводневої циклічної групи. Циклоалкіл може мати місток. Альтернативно, частина зв'язків в кільці може бути ненасичена або конденсована з бензольним кільцем. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил, адамантил, інданіл і подібні. В іншому варіанті циклоалкілом є циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил,

біцикло[3.2.1]октил або адамантил, і в ще одному варіанті, циклоалкілом є  $C_{3-8}$  циклоалкіл. В іншому варіанті, циклоалкілом є  $C_{5-8}$  циклоалкіл, в іншому варіанті, циклоалкілом є циклогексил, і в іншому варіанті, циклоалкілом є адамантил.

"Арил" стосується моноциклічної - трициклічної  $C_{6-14}$  ароматичної циклічної групи, наприклад, фенілу, нафтилу і подібним. В іншому варіанті, арилом є моноциклічна - біциклічна  $C_{6-10}$  ароматична циклічна група, і в іншому варіанті, арилом є моноциклічна  $C_{6-8}$  ароматична вуглеводнева циклічна група. В іншому варіанті арилом є феніл, і в ще одному варіанті, арилом є нафтил.

"Ароматичний гетероцикл" стосується 5-6-членного ароматичного гетероциклу, який містить один або більше гетероатомів, вибрану з O, N і S, як атоми кільця. Ароматичний гетероцикл може бути конденсований з бензольним кільцем або тіофеновим кільцем. Приклади ароматичного гетероциклу включають піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, імідазоліл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, тiazоліл, піразоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тієніл, фурил, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензофураніл, бензотієніл, карбазоліл, дибензо[b, d]фураніл, дибензо[b, d]тієніл, тієнопіридил, тієнопіримідиніл, тієнопіразил, і подібні. В іншому варіанті, ароматичним гетероциклом є 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, і в ще одному варіанті, ароматичним гетероциклом є 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл. В іншому варіанті, ароматичним гетероциклом є піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, імідазоліл або триазоліл, і в ще одному варіанті, ароматичним гетероциклом є піридил.

"Неароматичний гетероцикл" стосується 4-7-членного неароматичного гетероциклу, який містить один або більше гетероатомів, вибраних з O, N і S, як атоми кільця. Крім того, атом сірки як атом кільця може бути окиснений. Приклади неароматичного гетероцикла включають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, азепаніл, діазепаніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл, тетрагідропіридиніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, діоксоланіл, діоксаніл або тетрагідротіопіраніл, і подібні. В іншому варіанті, неароматичним гетероциклом є 5-6-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл, в ще одному варіанті, неароматичним гетероциклом є 6-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл. В іншому варіанті, неароматичним гетероциклом є піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіопіраніл, і в ще одному варіанті, неароматичним гетероциклом є піперидиніл, морфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл або тетрагідропіраніл.

"Циклічний аміно" стосується групи, що має атом азоту, що входить у вказані вище "неароматичні гетероцикли", і є неароматичним гетероциклом, що має зв'язок на атомі азоту. Приклади циклічного аміно включають азетидин-1-іл, піразолідин-1-іл, імідазолідин-1-іл, 1,4-діазепан-1-іл, 3-азабіцикло[3.1.1]гепто-3-іл, 2-азабіцикло[2.2.2]окто-2-іл, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, азепан-1-іл, піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 1-оксидотіоморфолін-4-іл, 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл, 1,3-тіадіан-3-іл, 1-оксидо-1,3-тіадіан-3-іл, 1,1-діоксидо-1,3-тіадіан-3-іл, 1,4-оксаазепан-4-іл, і подібні. В іншому варіанті, циклічним аміно є піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, азепан-1-іл, піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл або 1,4-оксаазепан-4-іл, в ще одному варіанті, циклічним аміно є піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл або 1,4-оксаазепан-4-іл. У ще одному варіанті, циклічним аміно є 6-членний моноциклічний циклічний аміно. В іншому варіанті, циклічним аміно є піперидин-1-іл, морфолін-4-іл або 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл.

У даному описі фраза "може бути заміщений" означає, що група може бути не заміщена або мати від одного до п'яти замісників. В іншому варіанті, фраза означає, що група може бути не заміщена або мати від одного до трьох замісників, і в ще одному варіанті, фраза означає, що група може бути не заміщена або мати один замісник. В іншому варіанті, фраза означає, що група може бути не заміщена. Крім того, якщо група має множину замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними.

У формулі (I) як замісники, прийнятні в "циклоалкілі, який може бути заміщений", "арилі, який може бути заміщений", ароматичному гетероциклі, який може бути заміщений" і "неароматичному гетероциклі, який може бути заміщений", представлених  $R^1$ , і в "циклічному аміно, який може бути заміщений" в "Z-циклічному аміно, який може бути заміщений", представленою  $R^2$ , звичайно застосовують замісники, що застосовуються. Їх приклади включають замісники з представленої нижче групи D.

60 Група D

- (1) галоген,  
 (2) -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл і -SH,  
 (3) ціано і нітро,  
 (4) циклоалкіл, -О-циклоалкіл і -С(О)-циклоалкіл, які можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,  
 (5) арил, -О-арил і -С(О)-арил, які можуть бути заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,  
 (6) ароматичний гетероцикл, -О-ароматичний гетероцикл і -С(О)-ароматичний гетероцикл, які можуть бути заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,  
 (7) неароматичний гетероцикл, -О-неароматичний гетероцикл і -С(О)-неароматичний гетероцикл, які можуть бути заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,  
 (8) -С(О)-нижчий алкіл, -С(О)О-нижчий алкіл, -NH-С(О)-нижчий алкіл, -NH-нижчий алкіл, -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, -С(О)-NH-нижчий алкіл і -С(О)-N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл,  
 (9) -NH<sub>2</sub>- і -С(О)-NH<sub>2</sub>,  
 (10) -S-нижчий алкіл, -S(О)-нижчий алкіл і -S(О)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл, і  
 (11) нижчий алкіл і -О-нижчий алкіл, які можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають замісники, описані у (1) - (10) вище.
- В одному варіанті група D включає
- (1) галоген,  
 (2) -ОН, -О-нижчий алкіл і -О-галогено-нижчий алкіл,  
 (3) ціано і нітро,  
 (4) циклоалкіл і -О-циклоалкіл, які можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,  
 (5) арил, -О-арил і -С(О)-арил, які можуть бути заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,  
 (6) -С(О)-нижчий алкіл і -С(О)О-нижчий алкіл, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл і -О-галогено-нижчий алкіл,  
 (7) -S-нижчий алкіл, -S(О)-нижчий алкіл і -S(О)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл, і  
 (8) нижчий алкіл і -О-нижчий алкіл, які можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають замісники, описані у (1) - (7) вище.
- В іншому варіанті група D включає
- (1) галоген,  
 (2) -ОН,  
 (3) ціано,  
 (4) -S-нижчий алкіл, -S(О)-нижчий алкіл і -S(О)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл і -О-галогено-нижчий алкіл, і  
 (5) нижчий алкіл і -О-нижчий алкіл, які можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають замісники, описані у (1) - (4) вище.
- В іншому варіанті замісники в "циклоалкілі, який може бути заміщений", "ароматичному гетероциклі, який може бути заміщений" і "неароматичному гетероциклі, який може бути заміщений", представленими R<sup>1</sup> в формулі (I), представлені i) нижчим алкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, що включають галоген, ОН і -О-нижчий алкіл, ii) галогеном, iii) нітро і iv) -ОН. У ще одному варіанті представлені одна або більше групи, вибрані з груп, що включають нижчий алкіл, галоген і -ОН, і в ще одному варіанті, представлені одна або більше групи, вибрані з метилу, F, Cl і -ОН.
- В іншому варіанті замісників "арилу, який може бути заміщений" в формулі (I) представлені

(1) нижчим алкілом або -О-нижчим алкілом, який може бути відповідно заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл і арил,

(2) галогеном,

(3) -ОН,

5 (4) ціано,

(5) циклоалкілом або -О-циклоалкілом, який може бути відповідно заміщений нижчим алкілом,

(6) арилом, -О-арилом або -С(О)-арилом, який може бути відповідно заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, -ОН, -О-нижчий алкіл -

10 О-(нижчий алкіл, заміщений галогеном) і нижчий алкіл, заміщений галогеном,

(7) ароматичним гетероциклом або -О-ароматичним гетероциклом, який може бути відповідно заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл і галоген,

15 (8) неароматичним гетероциклом або -О-неароматичним гетероциклом, який може бути відповідно заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл і галоген,

(9) -С(О)-нижчим алкілом, -С(О)О-нижчим алкілом, -NH-С(О)-нижчим алкілом або -нижчий алкенілен-С(О)О-нижчим алкілом, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені

20 (10) -NH<sub>2</sub>, -NH-нижчим алкілом або -N(нижчим алкілом)<sub>2</sub>, і

(11) -S-нижчим алкілом, -S(О)-нижчим алкілом і -S(О)<sub>2</sub>-нижчим алкілом.

Деякі варіанти сполуки формули (I) або її солі показані нижче.

(1) Сполука або її сіль, в якій або X, або Y є СН або його сіль; в іншому варіанті, сполука, в якій X є СН і Y є N; в іншому варіанті, сполука або сіль, в якій X є N і Y є СН або його сіль;

25 (2) сполука або її сіль, в якій частина А представлена формулою (II) або (III); в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій частина А представлена формулою (II); в ще одному варіанті, сполука або її сіль, в якій частина А представлена формулою (III);

(3) сполука або її сіль, в якій n в формулі (II) дорівнює 0 або 1; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій n в формулі (II) дорівнює 1;

30 (4) сполука або її сіль, в якій n в формулі (III) дорівнює 0 або 1; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій n в формулі (III) дорівнює 0; в ще одному варіанті, сполука або її сіль, в якій n в формулі (III) дорівнює 1;

(5) сполука або її сіль, в якій W є -NH-, -O-, -S- або -S(О)<sub>2</sub>-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -NH-, -O- або -S-; в ще одному варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -NH-, -O- або -S(О)<sub>2</sub>-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -NH- або -O-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -NH- або -S-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -NH- або -S(О)<sub>2</sub>-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -NH-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -O-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій W є -S(О)<sub>2</sub>-;

40 (6) сполука або її сіль, в якій R<sup>1</sup> є циклоалкілом, арилом, ароматичним гетероциклом і неароматичним гетероциклом, який може бути відповідно заміщений однією або більше групами, вибраними з групи D; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій R<sup>1</sup> є i) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН, ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогено-нижчий алкіл, -О-нижчий алкіл,

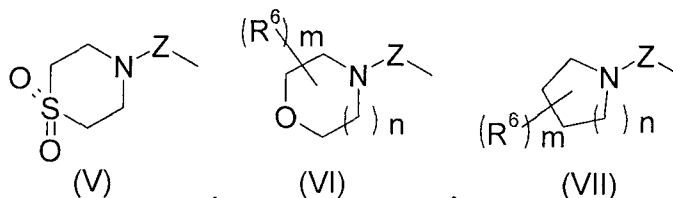
45 -О-галогено-нижчий алкіл, -S-нижчий алкіл, -S(О)-нижчий алкіл, -S(О)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, ціано, -С(О)-нижчий алкіл, -С(О)О-нижчий алкіл, -NH<sub>2</sub>, -NH-нижчий алкіл і -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, iii) ароматичним гетероциклом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН, або iv) неароматичним гетероциклом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл,

50 галоген і -ОН; в ще одному варіанті, сполука або її сіль, в якій R<sup>1</sup> є i) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН або ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогено-нижчий алкіл, -О-нижчий алкіл, -О-

галогено-нижчий алкіл, -S-нижчий алкіл, -S(О)-нижчий алкіл, -S(О)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, ціано, -С(О)-нижчий алкіл, -С(О)О-нижчий алкіл, -NH<sub>2</sub>, -NH-нижчий алкіл і -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>; в іншому

55 варіанті, сполука або її сіль, в якій R<sup>1</sup> є i) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН, ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогено-нижчий алкіл, ціано, -S(О)<sub>2</sub>-нижчий алкіл і -О-галогено-нижчий алкіл;

(7) сполука або її сіль, в якій  $R^2$  є Z-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> або Z-циклічним аміно, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи D; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $R^2$  є Z-циклічним аміно, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи D; в ще одному варіанті, сполука або її сіль, в якій  $R^2$  є групою, представленою формулою (V), (VI) або (VII); в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $R^2$  є групою, представленою формулою (V) або (VI); в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $R^2$  є групою, представленою формулою (V); в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $R^2$  є групою, представленою формулою (VI); і в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $R^2$  є групою, представленою формулою (VII)



(в формулах  $R^6$  однакові або різні є нижчим алкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з -OH, -O-нижчого алкілу, галогену, циклоалкілу, ціано, -S-нижчого алкілу, -S(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу і -O-галогено-нижчого алкілу, -OH, -O-нижчого алкілу, галогену, циклоалкілу, ціано, -O-нижчого алкілена-OH, -S-нижчого алкілу, -S(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу і -O-галогено-нижчого алкілу);

(8) сполука або її сіль, в якій  $R^6$  в формулі (VI) є -нижчим алкіленом-OH; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $R^6$  в формулі (VI) є C<sub>1-4</sub> алкіленом-OH;

(9) сполука або її сіль, в якій  $R^6$  в формулі (VII) є галогеном або -OH;

(10) сполука або її сіль, в якій  $m$  в (R<sup>6</sup>)<sub>m</sub> в формулі (II) дорівнює 0; або  $R^5$  є нижчим алкілом, якщо  $m$  дорівнює 1 або 2; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $m$  в (R<sup>6</sup>)<sub>m</sub> в формулі (II) дорівнює 0;

(11) сполука або її сіль, в якій  $n$  в формулі (III) дорівнює 0, або  $n$  дорівнює 1 або 2 і  $R^5$  є нижчим алкілом; в іншому варіанті сполука або її сіль, в якій  $n$  в формулі (III) дорівнює 0;

(12) сполука або її сіль, в якій Z є -C(O)- або -CH<sub>2</sub>-; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій Z є -C(O)-; в ще одному варіанті, сполука або її сіль, в якій Z є -CH<sub>2</sub>-;

(13) сполука, в якій  $n$  в формулі (VI) дорівнює 1 або 2, або її сіль; в іншому варіанті, сполука, в якій  $n$  в формулі (VI) дорівнює 1, або її сіль;

(14) сполука або її сіль, в якій  $m$  в формулі (VI) дорівнює 0 або 1; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $m$  в формулі (VI) дорівнює 0;

(15) сполука або її сіль, в якій  $n$  в формулі (VII) дорівнює 1 або 2; в іншому варіанті, сполука або її сіль, в якій  $n$  в формулі (VII) дорівнює 2;

(16) сполука або її сіль, яка є поєднанням двох або більше з варіантів, описаних вище в розділах (1) - (15)

Як описано в представленому вище розділі (16), даний винахід включає сполуку або її сіль, яка являє собою поєднання двох або більше варіантів, описаних в представлених вище розділах (1) - (15). Конкретні приклади представлені нижче.

(17) сполука або її сіль, в якій X і Y є CH, C-нижчим алкілом або N; де або X, або Y є N,

W є -NH-, -N(нижчим алкілом)-, -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)<sub>2</sub>-,

R<sup>1</sup> є циклоалкілом, який може бути заміщений, арилом, який може бути заміщений, ароматичною гетероциклічною групою, яка може бути заміщена або неароматичною гетероциклічною групою, яка може бути заміщена,

R<sup>2</sup> є -C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> або групою, яку вибирають з формул (V), (VI) і (VII),

частина A є групою, яку вибирають з формул (II), (III) і (IV),

R<sup>3</sup> є H або нижчим алкілом,

R<sup>4</sup> є -нижчим алкіленом-OH, -нижчим алкіленом-O-нижчим алкілом або -нижчим алкіленом-S(O)<sub>2</sub>-нижчим алкілом,

R<sup>5</sup> однакові або різні є нижчим алкілом або галогеном,

R<sup>6</sup> однакові або різні є нижчим алкілом, галогеном, -OH або нижчим алкіленом-OH,

Z однакові або різні є -C(O)-, -CH<sub>2</sub>- або -S(O)<sub>2</sub>-,

$m$  дорівнює цілому числу від 0 до 4, і

$n$  дорівнює цілому числу від 0 до 2.

(18) сполука або її сіль, в якій  $R^1$  є циклоалкілом, арилом, ароматичним гетероциклом або неароматичним гетероциклом, які можуть бути відповідно заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи D,  $R^2$  є  $-Z-NR^3R^4$  або Z-циклічним аміно, який може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи D,

5 (19) сполука або її сіль по розділу (18), де  $R^2$  є групою, яку вибирають з формул (V), (VI) і (VII),  $R^6$  однакові або різні є нижчим алкілом, який може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з -ОН, -О-нижчого алкілу, галогену, циклоалкілу, ціано, -S-нижчого алкілу, -S(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу і -О-галогено-нижчого алкілу, -ОН, -О-нижчого алкілу, галогену, циклоалкілу, ціано, -О-нижчого алкілена-ОН, -S-нижчого алкілу, -S(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу і -О-галогено-нижчого алкілу,

(20) сполука або її сіль по розділу (19), де  $R^2$  є групою, яку вибирають з формул (V) або (VI), Z є -C(O)-, W є -NH-або -O-, і частина A є групою, яку вибирають з формул (II) або (III),

(21) сполука або її сіль по розділу (20), де X є CH, Y є N,  $R^1$  є і) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН або ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогено-нижчий алкіл і -О-галогено-нижчий алкіл, частина A є групою, представленою формулою (II), де n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0, n в формулі (VI) дорівнює 1 або 2, і m в формулі (VI) дорівнює 0,

(22) сполука або її сіль по розділу (21), де n в формулі (II) дорівнює 0, n в формулі (VI) дорівнює 1,  $R^1$  є фенілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає галоген, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,

(23) сполука або її сіль по розділу (20), де X є CH, Y є N,  $R^1$  є і) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН або ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогено-нижчий алкіл, -О-нижчий алкіл і -О-галогено-нижчий алкіл, або неароматичним гетероциклом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН, частина A є групою, представленою формулою (III), де n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0, n в формулі (VI) дорівнює 1 або 2, і m в формулі (VI) дорівнює 0,

(24) сполука або її сіль по розділу (23), де  $R^1$  є фенілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає галоген, -О-галогено-нижчий алкіл і галогено-нижчий алкіл,  $R^2$  є групою, представленою формулою (V), і W є -NH-,

(25) сполука або її сіль по розділу (20), де X є N, Y є CH,  $R^1$  є і) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає  $R^0$ , галоген і -ОН або ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогено-нижчий алкіл і -О-галогено-нижчий алкіл, частина A є групою, представленою формулою (II), де n дорівнює 1 і m дорівнює 0, n в формулі (VI) дорівнює 1, і m в формулі (VI) дорівнює 0,

(26) сполука або її сіль по розділу (25), де  $R^1$  є фенілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає галоген і галогено-нижчий алкіл, Z є -C(O)-,  $R^2$  є формулою (V),

(27) сполука або її сіль по розділу (20), де X є N, Y є CH,  $R^1$  є і) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -ОН або ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогено-нижчий алкіл, -О-нижчий алкіл, -О-галогено-нижчий алкіл, -S-нижчий алкіл, -S(O)-нижчий алкіл, -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, ціано, -C(O)-нижчий алкіл, -C(O)O-нижчий алкіл, -NH<sub>2</sub>-, -NH-нижчий алкіл і -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, частина A є групою, представленою формулою (III), де n дорівнює 0 або 1 і m дорівнює 0, n в формулі (VI) дорівнює 1,  $R^6$  в формулі (VI) є -нижчим алкіленом-ОН, і m в формулі (VI) дорівнює 0 або 1,

(28) сполука або її сіль по розділу (28), де n в формулі (III) дорівнює 1,  $R^1$  є фенілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і -О-галогено-нижчий алкіл, і  $R^2$  є формулою (V),

Приклади конкретних сполук, включених в формулу (I) або їх солей, включають:

55 {1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-іл}{1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл}метанон,

{4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}{1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл}метанон,

морфолін-4-іл (1-[[[3-трифторметокси]феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-іл)метанон,

60 (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){4-[(3-трифторметил)фенокси]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(4-[(3-трифторметил)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){1-[(3-трифторметил)фенокси]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанон,

5 {4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

{1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[(3-трифторметил)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл)метанон,

10 (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(4-[(3-трифторметокси)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл)метанон,

{4-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

15 {1-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[(3-трифторметокси)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл)метанон,

20 (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл)метанон,

{1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

{1-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

25 (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){4-[(2-фтор-3-метилфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){4-[(2-фтор-5-метилфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}метанон,

{4-[(3-хлор-4-метилфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

30 {1-[(3-хлор-5-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон, і їх солі.

Сполука формули (I) має таутомери або геометричні ізомери, в залежності від типу замісників. У даному описі сполука формули (I) описана тільки в одній формі ізомеру в деяких випадках. Однак даний винахід включає інші ізомери, розділені ізомери або їх суміші.

35 У доповнення, сполука формули (I) може мати асиметричні атоми вуглецю або осьову хіральність в деяких випадках, і в такому випадку можуть бути оптичні ізомери. Даний винахід також включає розділені оптичні ізомери сполуки формули (I) або їх суміші.

Більше того, даний винахід включає фармацевтично прийнятні проліки сполуки, представленої формулою (I). Фармацевтично прийнятні проліки належать до сполук, що мають групу, яка може бути перетворена в аміногрупу, гідроксильну групу, карбоксильну групу або подібну сольволизом або в фізіологічних умовах. Приклади груп, які утворюють проліки, включають групи, описані в Prog. Med., 5, 2157-2161(1985) або в "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design 163-198.

45 Сіль сполуки формули (I) стосується фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (I), і солі утворюють кислотно-адитивні солі або сіль з основою в деяких випадках, в залежності від типу замісників. Конкретні приклади солі включають кислотно-адитивні солі з неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота або фосфорна кислота, або з органічною кислотою, такою як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, янтарна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, мигдалева кислота, винна кислота, дибензоїлвинна кислота, дитолуоїлвинна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, аспартинова кислота або глутамінова кислота, солі з неорганічною основою, такою як натрій, калій, магній, кальцій або алюміній, або з органічною основою, такою як метиламін, етиламін, етаноламін, лізин або орнітин, солі з різними амінокислотами і похідними амінокислоти, такими як ацетиллейцин, солі амонію і подібні.

50 Даний винахід також включає різні гідрати або сольвати і поліморфні речовини сполуки формули (I) і її солей. Крім того, даний винахід включає сполуки, мічені різними радіоізотопами або не радіоактивними ізотопами.

60

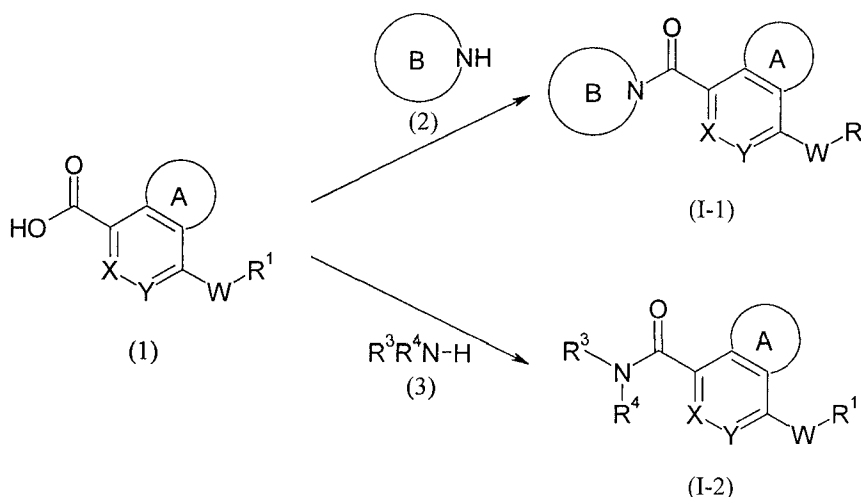
## Спосіб отримання

Сполука формули (I) або її сіль може бути отримана із застосуванням різних відомих способів синтезу, із застосуванням характеристик на основі її лужної структури або типу замісників. У зв'язку з цим, в залежності від типу функціональних груп, в деяких випадках ефективно замінити функціональну групу заздалегідь відповідною захисною групою (групою, яка може бути легко перетворена в функціональну групу) в момент перетворення вихідного матеріалу в проміжну сполуку, з урахуванням методики отримання. Приклади захисної групи включають захисні групи, описані у Wuts (P.G.M.Wuts) і Greene (T.W.Greene), "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (4th edition, 2006) і подібних. Захисна група може застосовуватися при відповідному виборі відповідно до умов реакції. У цьому способі, захисну групу вводять для отримання реакції, і потім захисну групу необов'язково видаляють, з отриманням бажаної сполуки.

Крім того, проліки сполуки формули (I) можуть бути отримані введенням конкретної групи на стадії від вихідного матеріалу до проміжної сполуки, як і вказано вище захисної групи, або подальшою взаємодією із застосуванням отриманої сполуки формули (I). Реакція може проводитися методами, відомими фахівцям в даній галузі техніки, такими як етерифікація, амідування і дегідратація.

Далі описаний типовий спосіб отримання сполуки формули (I). Кожний спосіб отримання може проводитися згідно з посилальним документом, включеним у відповідний опис. Більше того, кожний спосіб отримання відповідно до даного винаходу не обмежений наступними прикладами.

## Спосіб отримання 1



25

У формулі В є циклічною аміногрупою, яка може бути заміщена, W є -NH-, -N(нижчим алкілом)-, -O-, -S- або -S(O)<sub>2</sub>-.

Сполука формули (I-1) або сполука формули (I-2) може бути отримана реакцією амідування між сполукою (1) і відповідною циклічною аміносполукою (2) або лінійною аміносполукою (3), яка може бути заміщена.

Наприклад, в цій реакції сполуку (1) і відповідну циклічну аміносполуку (2) або лінійну аміносполуку (3), яка може бути заміщена, застосовують в еквівалентній кількості, або одну із сполук застосовують в надмірній кількості. Суміш цих сполук перемішують звичайно протягом від 0,1 години до 5 днів в умовах від охолодження до нагрівання, переважно при від -20 °С до 100 °С, в розчиннику, не активному до реакції, в присутності конденсуючого агента. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол і подібні, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і подібні, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксетан і подібні, N, N-диметилформамід, N, N-диметилімідазолідинон, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил, етанол, воду і їх суміші. Приклади конденсуючого агента включають, але не обмежені ними, 3-оксид гексафторфосфату 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридин-1-ія (ГТУ), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (WCS), дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), 1,1'-карбонілдіімідазол (КДІ), азид дифенілфосфату і оксихлорид фосфору, і подібні. Переважно застосовувати добавку (наприклад, 1-гідроксибензотриазол (HOBt)) в деяких випадках для

45

реакції. Іноді переважно провести реакцію в присутності органічної основи, такої як триетиламін, N, N-діізопропілетиламін. N-метилморфолін або подібні, або неорганічної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію або подібні, для більш нормального проходження реакції.

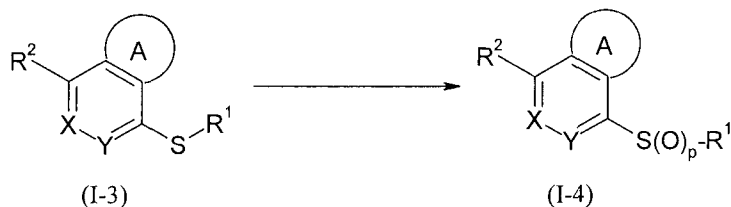
Крім того, також можливо застосовувати спосіб перетворення карбоксильної групи похідного карбонової кислоти (1) в реакційноздатне похідне з подальшою його взаємодією з циклічною аміносполукою (2) або лінійною аміносполукою (3), яка може бути заміщена. Приклади реакційноздатного похідного карбонової кислоти включають галогеніди кислоти, отримані при взаємодії карбонової кислоти з галогенуючим агентом, таким як оксихлорид фосфору, тіонілхлорид або подібні, змішані ангідриди кислоти, отримані взаємодією карбонової кислоти з ізобутилхлорформіатом або подібними, і активні складні ефіри, отримані конденсаванням карбонової кислоти з 1-гідроксibenзотриазолом або подібними. Реакція між цими реакційноздатними похідними і сполукою (2) або (3) може пройти в розчиннику, не активному до реакції, такому як галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні або прості ефіри, в умовах від охолодження до нагрівання, переважно від  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Документ

S. R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan., "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5th edition)", Vol. 16, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

Спосіб отримання 2



У формулі p дорівнює 1 або 2

Сполука формули (I-4) може бути отримана реакцією окиснення сполуки формули (I-3), де W є -S-, серед сполук формули (I-1) або сполук формули (I-2), отриманих в способі отримання 1.

Наприклад, сполука (I-3) може бути оброблена окисником, який застосовують в еквівалентній сполучі кількості, або застосовують в надмірній кількості в порівнянні із сполукою, звичайно протягом від 0,1 години до 3 днів, в розчиннику, не активному до реакції, в умовах від охолодження до нагрівання, переважно від  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Приклади розчинника включають, але не обмежені ними, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксіетан і подібні, галогеновані вуглеводні, такі як дихлоретан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол і подібні, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид і етилацетат, воду і їх суміші. Як окисник відповідним чином застосовують, наприклад, m-хлорпербензойну кислоту, періодат натрію і подібні.

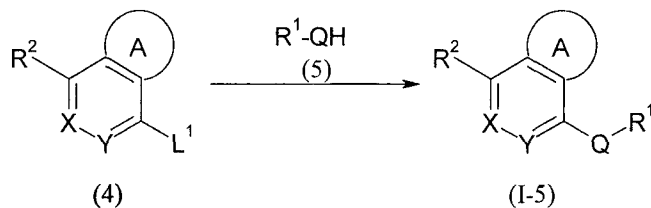
Документи

B. M. Trost, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 7, 1991

M. Hudlicky, "Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph: 186)", ACS, 1990

The Chemical Society of Japan., "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5th edition)", Vol. 17, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

Спосіб отримання 3



45

У формулі  $L^1$  є відхідною групою і Q є -NH- або -O-.

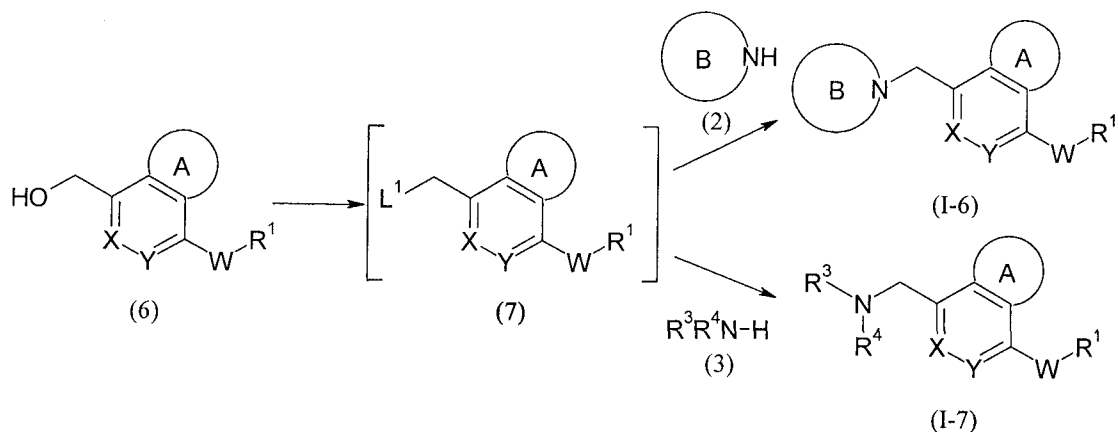
Сполука формули (I-5) може бути отримана реакцією між сполукою (4) і сполукою (5). Приклади відхідної групи включають галоген, метансульфонілокси, *p*-толуолсульфонілоксигрупу і подібні.

У реакції сполуку (4) і сполуку (5) використовують в еквівалентній кількості, або сполуки використовують в надмірній кількості. Їх суміш перемішують протягом від 0,1 години до 5 днів в розчиннику, не активному до реакції, в присутності основи і паладієвого каталізатора, в умовах від охолодження до нагрівання із зворотним холодильником, переважно, від 0 °С до 100 °С. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол і подібні, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксетан і подібні, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і подібні, *N,N*-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил, і їх суміші. Іноді переважно провести реакцію в присутності органічної основи, такої як триетиламін, *N,N*-діізопропілетиламін, *N*-метилморфолін або подібного, або неорганічної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид калію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію або подібні, для нормального проходження реакції. Приклади паладієвого каталізатора включають трис(добензиліденацетон)дипаладій і подібні. Крім того, переважно в деяких випадках провести реакцію в присутності 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1' бінафтилу або подібних як окремого ліганда для нормального проходження реакції.

Більше того, в даному способі, якщо *W* є -O-, сполуку (5) і основу застосовують в еквівалентній кількості, або одне з них застосовують в надмірній кількості. Їх суміш перемішують протягом від 0,1 години до 5 днів в розчиннику, не активному до реакції, в умовах від охолодження до нагрівання із зворотним холодильником, з подальшим доданням сполуки (4), з подальшим перемішуванням при нагріванні із зворотним холодильником від кімнатної температури, з отриманням сполуки (I-5). Приклади основи, що застосовується, включають гідрид натрію.

Також можливо застосовувати спосіб, в якому сполуку (4) і сполуку (5) застосовують в еквівалентній кількості, або одну з них застосовують в надмірній кількості, їх суміш нагрівають в розчиннику, не активному до реакції, з отриманням сполуки (I-5). У цьому випадку переважно провести реакцію в кислих умовах, наприклад, в присутності 4*M* розчину гідрохлориду/діоксану, для нормального проходження реакції.

Спосіб отримання 4



35

Сполука формули (I-6) або (I-7) може бути отримана перетворенням гідроксильної групи сполуки (6) в відхідну групу з подальшою взаємодією відхідної групи з відповідною циклічною аміносполукою (2) або лінійною аміносполукою (3), яка може бути заміщена.

Реакція може проводитися перетворенням гідроксильної групи сполуки (6) в, наприклад, галоген, такий як хлор, бром або йод, або подібні, або сульфонілокси, такий як метансульфонілокси, етансульфонілокси, бензолсульфонілокси, 4-метилбензолсульфонілокси, трифторметансульфонілокси або подібні, або трифторметокси, і перемішуванням отриманої суміші протягом від 0,1 години до 5 днів в присутності відповідної основи, в розчиннику, не активному до реакції, або без застосування розчинника, в умовах від охолодження до нагрівання, переважно, при кімнатній температурі або при нагріванні. Потім сполуку (7), в якій гідроксильна група перетворена у відхідну групу, і циклічну аміносполуку (2) або лінійну аміносполуку (3), яка може бути заміщена, застосовують в еквівалентній кількості, або одну з

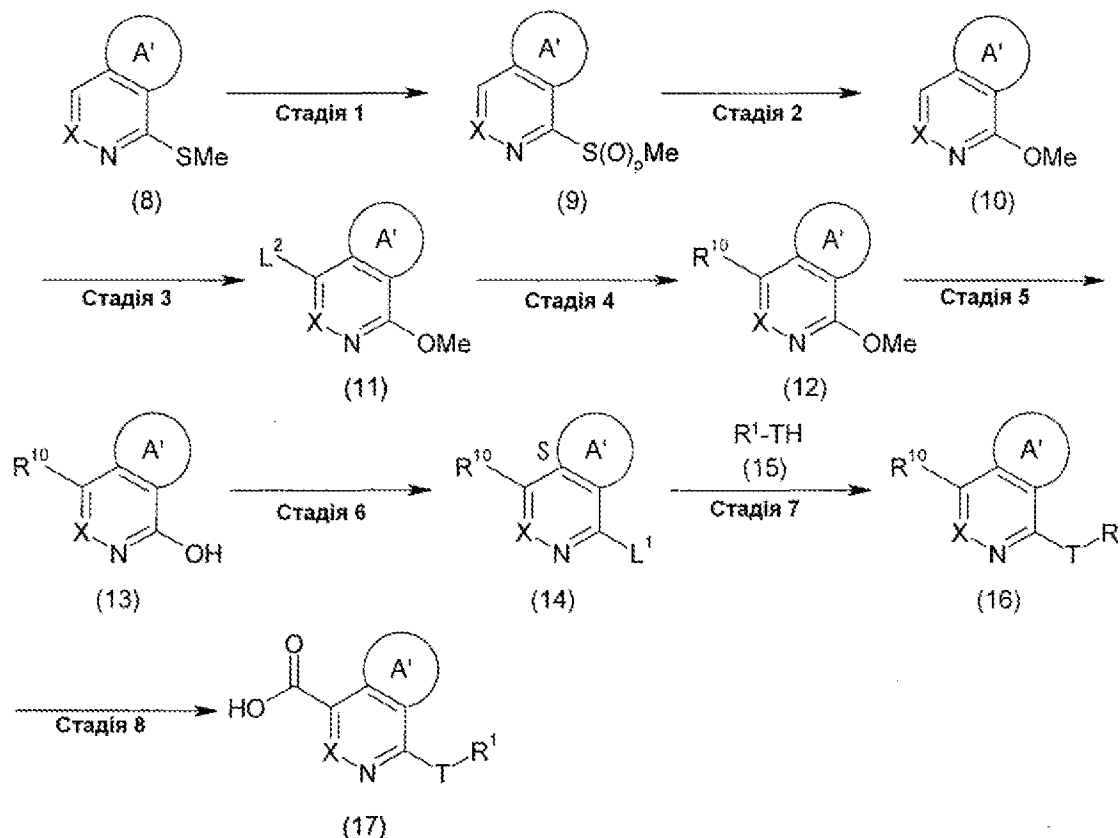
них застосовують в надмірній кількості, і сполуку перемішують протягом від 0,1 години до 5 днів в присутності основи, в розчиннику, не активному до реакції, в умовах від охолодження до нагрівання із зворотним холодильником. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол і подібні, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксіетан і подібні, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і подібні, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил, і їх суміші. Приклади основи включають органічні основи, такі як триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен, н-бутиллітій і подібні, і неорганічні основи, такі як карбонат натрію, карбонат калію, гідрид натрію, трет-бутоксид калію і подібні. Іноді переважно провести реакцію в присутності каталізатора міжфазного перенесення, такого як хлорид тетра-н-бутиламонію.

Документ

S. R. Sandler, W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd Edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan., "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5th edition)", Vol. 14, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

Синтез вихідного матеріалу 1



У формулі частина А є формулою (II) або (III), Т є NH, -O- або -S-, L<sup>2</sup> є галогеном і R<sup>10</sup> є ціано або -C(O) O-нижчим алкілом.

Даний спосіб отримання являє собою спосіб отримання сполуки (17), в якій А частина представлена формулою (II) або (III), як вихідної сполуки (1) для способу отримання 1.

Стадія 1

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (9) окисненням сполуки (8), яку отримують способом, описаним в Tetrahedron, 1992, 48(36), 7663-7678, або способом на основі вказаного вище способу.

Цю реакцію проводять по методиці способу отримання 2.

Стадія 2

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (10) введенням метоксигрупи в сполуку (9).

У цій реакції основу додають до суміші сполуки (9) і метанолу, і отриману суміш перемішують протягом від 0,1 години до 3 днів в умовах від охолодження до нагрівання. Приклади основи включають метоксид натрію.

#### Стадія 3

5 Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (11) галогенуванням сполуки (10).

У цій реакції сполуку (10) і галогенуючий агент застосовують в еквівалентній кількості, або одне з них застосовують в надмірній кількості. Сполуку і агент перемішують протягом від 0,1 години до 5 днів в розчиннику, не активному до реакції, в умовах від охолодження до нагрівання із зворотним холодильником, внаслідок чого відбувається реакція. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і подібні. Крім того, як галогенуючий агент може застосовуватися N-бромсукцинімід, N-хлорсукцинімід і подібні.

#### Стадія 4

15 Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (12) ціанідуванням або етерифікацією сполуки (11).

У цій реакції сполуку (11) і заздалегідь визначену сполуку ціано застосовують в еквівалентній кількості, або одну із сполук застосовують в надмірній кількості. Їх суміш перемішують від 0,1 години до 5 днів в розчиннику, не активному до реакції, в присутності паладієвого каталізатора, при нагріванні із зворотним холодильником від кімнатної температури, внаслідок чого відбувається реакція. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол і подібні, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксіетан і подібні, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і подібні, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метилпіролідон, і їх суміші. Приклади сполуки ціано включають ціанід цинку, ціанід натрію, ціанід калію і подібні. Приклади паладієвого каталізатора включають трис(добензиліденацетон)дипаладій і подібні. Також в деяких випадках переважно провести реакцію в присутності 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцену як додаткового ліганда, для нормального проходження реакції. Більше того, іноді переважно провести реакцію в присутності металевого порошку, наприклад, порошку цинку, для нормального проходження реакції.

Крім того, замість ціанідування, окисень вуглеводу може бути введений в сполуку (11), і потім сполуку піддають реакції зі спиртом в реакційній системі, з отриманням сполуки (12) у вигляді похідного складного ефіру.

У цій реакції сполуку (11) і окисень вуглеводу застосовують в еквівалентній кількості, або одну із сполук застосовують в надмірній кількості. Сполуку і окисень вуглеводу перемішують від 0,1 години до 5 днів в присутності паладієвого каталізатора і основи, в наступному розчиннику, в умовах від охолодження до нагрівання із зворотним холодильником, для нормального проходження реакції. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають N, N-диметилформамід і подібні, спирти, такі як метанол, етанол і подібні, і їх суміші. Більше того, як паладієвий каталізатор застосовують, наприклад, ацетат паладію. Крім того, як основу застосовують триетиламін, наприклад. Більше того, в деяких випадках переважно провести реакцію в присутності ліганда, наприклад, дифенілфосфінофероцену, для нормального проходження реакції.

#### Стадія 5

45 Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (13) деметилюванням сполуки (12).

У цій реакції сполуку (12) і, наприклад, хлорид триметилсилілу застосовують в еквівалентній кількості, або одну із сполук застосовують в надмірній кількості. Суміш перемішують протягом від 0,1 години до 5 днів в розчиннику, не активному до реакції, при нагріванні із зворотним холодильником від кімнатної температури, внаслідок чого відбувається реакція. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають ацетонітрил і подібні. Крім того, в деяких випадках, переважно провести реакцію в присутності йодида калію, йодида натрію або подібних, для нормального проходження реакції.

Більше того, замість хлориду триметилсилілу може застосовуватися концентрована хлористоводнева кислота або подібні. У цьому випадку, як розчинник може застосовуватися, наприклад, діоксан, вода і їх суміш.

#### Стадія 6

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (14) перетворенням гідроксильної групи сполуки (13) в заздалегідь визначену відхідну групу.

60 У цій реакції гідроксильну групу сполуки (13) перемішують від 0,1 години до 5 днів в присутності галогенуючого агента або подібного і відповідної основи, в розчиннику, не

активному до реакції або без розчинника, в умовах від охолодження до нагрівання, переважно, при нагріванні від кімнатної температури, тим самим викликаючи перетворення гідроксильної групи сполуки в галоген, такий як хлор, бром, йод або подібні, або сульфонілоксигрупу, таку як метансульфонілокси, етансульфонілокси, бензолсульфонілокси, 4-метилбензолсульфонілокси або трифторметансульфонілокси, або подібні, або в трифторметоксигрупу.

Стадія 7

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (16) взаємодією між сполукою (14) і сполукою (15).

Ця реакція може проводитися способом, описаним в способі отримання 3.

Крім того, якщо  $T$  є  $-S-$ , сполуку (14) і  $R^1-SH$  застосовують в еквівалентній кількості, або одну із сполук застосовують в надмірній кількості. Суміш перемішують протягом від 0,1 години до 5 днів в розчиннику, не активному до реакції, в присутності паладієвого каталізатора, при нагріванні із зворотним холодильником від кімнатної температури, внаслідок чого відбувається реакція. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають діоксан і подібні. Як паладієвий каталізатор застосовують, наприклад, ацетат паладію. Більше того, в деяких випадках переважно провести реакцію в присутності ліганду, наприклад, біс[2-(дифенілфосфіно)фенілового]ефіру, для нормального проходження реакції.

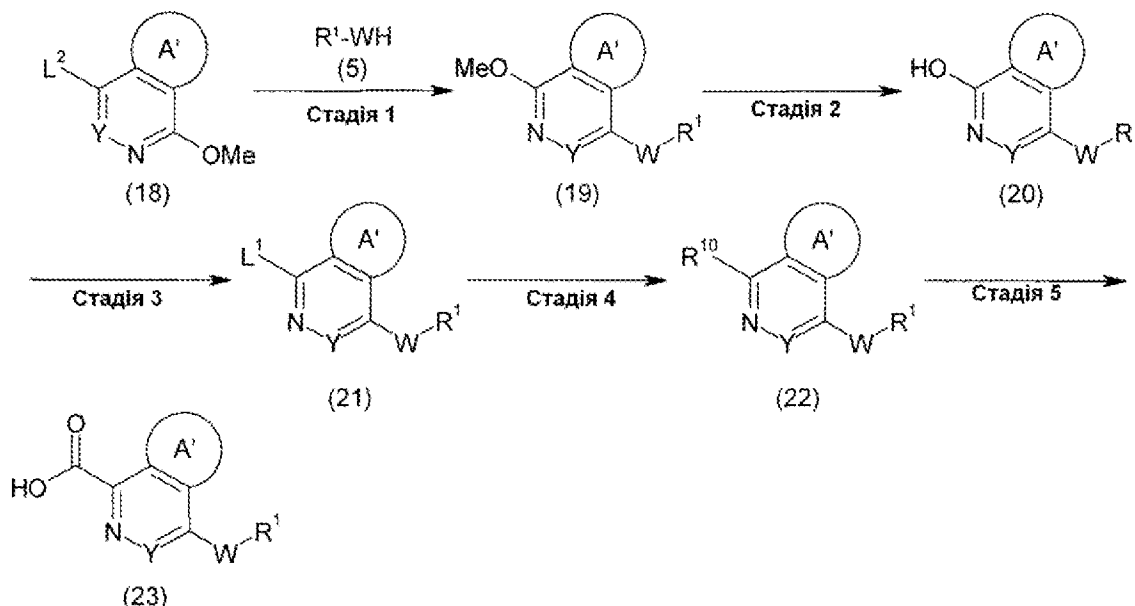
Стадія 8

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (17) гідролізом сполуки (16).

У цій реакції, якщо  $R^{10}$  в сполуці є ціано, сполуку перемішують від 0,1 години до 5 днів в наступному розчиннику, при нагріванні із зворотним холодильником від кімнатної температури, переважно, при нагріванні із зворотним холодильником, в кислих або лужних умовах. Приклади розчинника, що застосовується, включають прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксіетан і подібні, спирти, такі як метанол, етанол, і подібні, воду і їх суміші. Приклади кислоти, що застосовується при проведенні реакції в кислих умовах, включають хлористоводневу кислоту, сірчану кислоту, і подібні. Приклади основи, що застосовується при проведенні реакції в лужних умовах, включають водний розчин гідроксиду натрію, водний розчин гідроксиду калію, і подібні.

Якщо в сполуці  $R^{10}$  є  $CO_2R^{11}$ , реакція може проводитися, як описана у Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley & Sons Inc, 1999.

Синтез вихідного матеріалу 2



Даний спосіб отримання являє собою спосіб отримання сполуки (23), в якій А частина представлена формулою (II) або (III), як вихідна сполука (1) для способу отримання 1.

Стадія 1

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (19) амінуванням сполуки (18).

Умови реакції такі ж, як в способі отримання 3.

Стадія 2

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (20) деметилюванням сполуки (19).  
Умови реакції такі ж, як описані на стадії 5 синтезу вихідного матеріалу 1.

Стадія 3

5 Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (21) перетворенням гідроксильної групи сполуки (20) в заздалегідь визначену відхідну групу.

Умови реакції такі ж, як описані на стадії 6 синтезу вихідного матеріалу 1.

Стадія 4

10 Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (22) ціанідуванням або етерифікацією відхідної групи  $L^1$  сполуки (21).

Умови реакції такі ж, як описані на стадії 4 синтезу вихідного матеріалу 1.

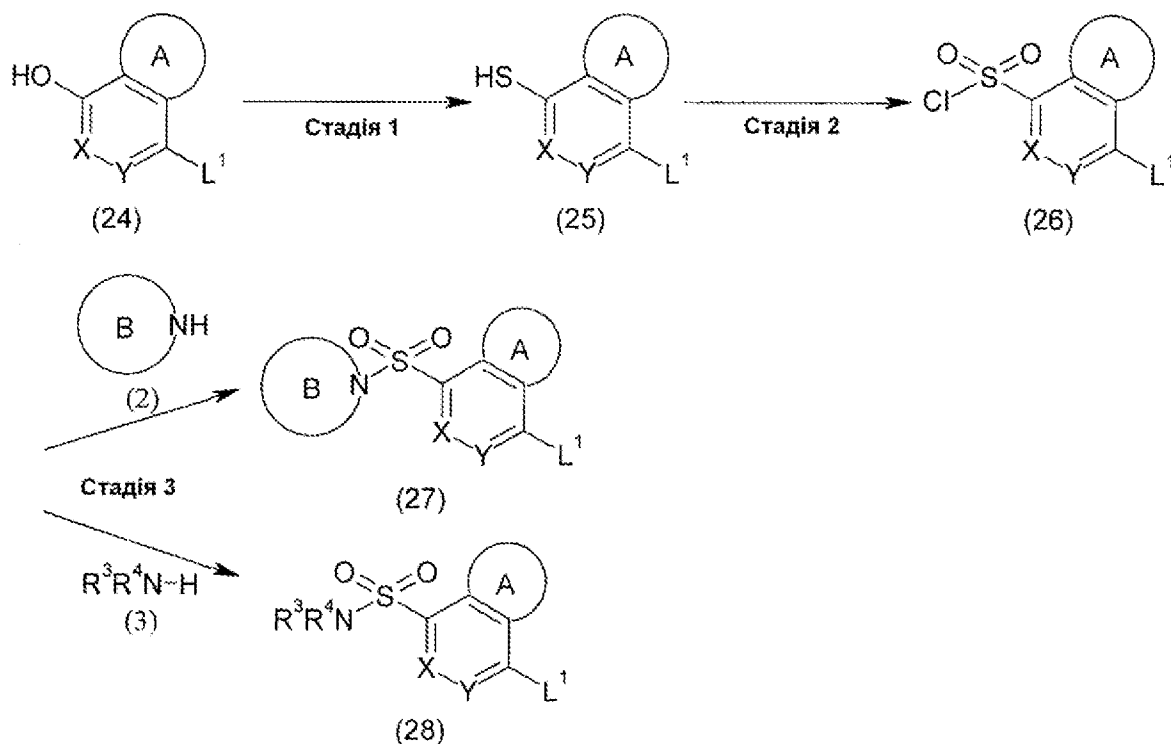
Стадія 5

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (23) гідролізом сполуки (22).

Умови реакції такі ж, як описані на стадії 8 синтезу вихідного матеріалу 1.

Синтез вихідного матеріалу 3

15



Даний спосіб отримання являє собою спосіб отримання сполуки (27) і сполуки (28), в яких -Z-,  
представлений  $R^2$ , є  $-S(O)_2-$ , як вихідної сполуки (4) для способу отримання 3.

20

Стадія 1

Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (25) перетворенням гідроксильної групи сполуки (24) в тіольну групу.

У цій реакції сполуку (24) обробляють реагентом Ловесона, який застосовують в еквівалентній із сполукою кількості або в надлишку в порівнянні із сполукою, протягом від 0,1 години до 3 днів в розчиннику, не активному до реакції, в умовах від охолодження до нагрівання. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол і подібні.

25

Стадія 2

30 Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (26) перетворенням тіольної групи сполуки (25) в хлорид сульфонілхлориду.

У цій реакції сполуку (25) обробляють окисником, який застосовують в еквівалентній із сполукою кількості або в надлишку в порівнянні із сполукою, протягом від 0,1 години до 3 днів в розчиннику, не активному до реакції, в умовах від охолодження до нагрівання, в кислих умовах. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і подібні, воду і їх

35

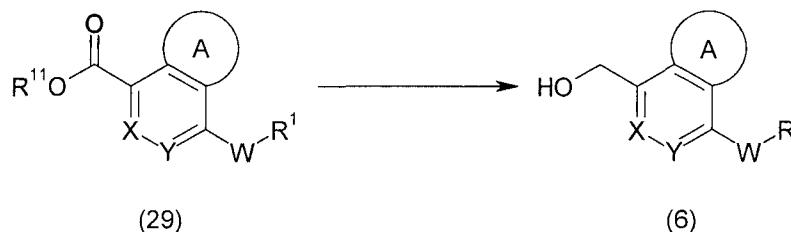
суміші. Як окисник застосовують, наприклад, гіпохлорит натрію. Для отримання кислих умов, наприклад, застосовують концентровану хлористоводневу кислоту.

Стадія 3

5 Ця стадія являє собою стадію отримання сполуки (27) або сполуки (28) амідуванням сполуки (26).

Ця реакція може бути проведена способом, описаним в способі отримання 1.

Синтез вихідного матеріалу 4



10

У формулі R<sup>11</sup> є нижчим алкілом.

Даний спосіб отримання являє собою спосіб отримання сполуки (6) як вихідної сполуки для способу отримання 4.

Сполука (6) може бути отримана відновленням складної ефірної групи сполуки (29).

15

У цій реакції сполуку (29) обробляють відновлюючим агентом, який застосовують в еквівалентній із сполукою кількості або в надлишку в порівнянні із сполукою, протягом від 0,1 години до 3 днів в розчиннику, не активному до реакції, в умовах від охолодження до нагрівання, переважно від -20 °С до 80 °С. Не будучи особливо обмеженими, приклади розчинника, що застосовується, включають прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксетан і подібні, спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, і подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, і подібні, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат, або їх суміш. Як відновлюючий агент застосовують гідридний відновлюючий агент, такий як боргідрид натрію, гідрид діізобутилалюмінію, або подібні, металеві відновлюючі агенти, такий як натрій, цинк, залізо або подібні, і інші відновлюючі агенти, описані в представлених нижче документах. Крім того, в деяких випадках переважно провести реакцію в присутності добавки, наприклад, хлориду кальцію, для нормального проходження реакції.

20

25

Документи

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph: 188), ACS, 1996

30

R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd edition, VCH Publishers, Inc., 1999

T. J. Donohoe, "Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6), Oxford Science Publications, 2000

The Chemical Society of Japan., "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5th edition)", Vol. 16, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

35

Фармакологічну дію сполуки формули (I) підтверджують в наступних тестах.

Експериментальний приклад 1: тестування інгібування медийованого людським КБ2 утворення циклічного АМФ (цАМФ)

Цей тест проводять із застосуванням клітин CHO, що викликають експресування людського КБ2 ("Molecular Pharmacology", 1995, Vol. 48, pp 443-450).

40

Суспензію клітин CHO, експресуючих людський КБ2 (2,5×10<sup>3</sup>/мл) і середовище для аналізу з доданням речовини, що тестується, і форсколіну (кінцева концентрація 0,5 мкМ) змішують разом в рівних кількостях з подальшим інкубуванням протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, і потім додають 0,6 % Triton X-100 з отриманням лізату клітин. Концентрацію цАМФ в лізаті клітин вимірюють із застосуванням набору цАМФ (виробництва Cisbio international). Середовище для дослідження отримують доданням до α-MEM виробництва Invitrogen 0,02 % CHAPS, 1 мМ ізобутилметилксантину і 0,5 мг/мл альбуміну бичачої сироватки. Концентрацію цАМФ в суспензії клітин, що не містить форс колін, беруть як 0 % підвищення цАМФ, і концентрацію цАМФ в суспензії клітин з доданням форсколіну беруть як 100 % підвищення цАМФ, що дозволяє розрахувати швидкість інгібування внутрішньоклітинного підвищення цАМФ в 30 нМ речовині, що тестується.

45

50

Результати, отримані для декількох типових сполук, показані в таблиці 1. В таблиці пр. означає номер прикладу сполуки, що тестується, описаної нижче, і Інг. означає швидкість інгібування підвищення цАМФ.

Таблиця 1

Пр.	Інг. (%)	Пр.	Інг. (%)
10	73	112	103
11	77	117-2	100
16	87	119-2	91
30	82	120-2	105
33	81	125	100
36	82	129	95
38	77	133-2	90
52	96	138	97
59	93	164	119
94-1	97	165	111
98	96	167	115
101	99	179	100

5

Експериментальний приклад 2: ефект інгібування розподілу маси задньої лапи у щурів з викликаним ад'ювантом артритом.

Для цього тесту застосовують самиць щурів Льюїса (вік 7-8 тижнів). 50 мкл убитих *Mycobacterium tuberculosis* H37 Ra (виробництва DIFCO MICROBIOLOGY), суспендованих в рідкому парафіні в концентрації 10 мг/мл підшкірно вводять в подушечку стопи правої задньої лапи. На наступний день речовину, що тестується, вводять перорально і через деякий час навантаження на ліві і праві задні лапи вимірюють із застосуванням Incapacitance Tester (виробництва Linton Instruments), розраховуючи різницю навантаження між лівою і правою. Різниця навантаження групи, якій вводили носій, вважають як швидкість інгібування 0 %, і різницю навантаження в нормальній групі вважають як швидкість інгібування 100 %, що дозволяє розрахувати швидкість інгібування речовини, що тестується.

Результати, отримані для декількох типових сполук, показані в таблиці 2. В таблиці пр. означає номер прикладу сполуки, що тестується, описаної нижче, і значення в дужках вказують дозу.

20

Таблиця 2

Приклад	Швидкість інгібування (%)
10	30 (0,1 мг/кг)
16	29 (0,1 мг/кг)
30	17 (0,1 мг/кг)
36	49 (0,1 мг/кг)
119-2	49 (0,3 мг/кг)
120-2	34 (0,3 мг/кг)
133-2	39 (0,3 мг/кг)
138	54 (0,3 мг/кг)

Як показано в представлених вище тестах, декілька типових сполук володіють чудовою КБ2 агоністичною дією, і це показує, що сполуки можуть застосовуватися для профілактики і/або лікування наступних пов'язаних з КБ2 захворювань.

25

Запальні захворювання, наприклад, захворювання, такі як дерматит, контактний дерматит, алергічний дерматит, атопічний дерматит, дерматити, такий як отруєння лаком і косметичний висип, алергічний риніт, сезонний алергічний риніт, хронічний бронхіт, бронхіт, пневмонія, несподівана інтерстиціальна пневмонія, рефлюкс-езофагіт, гастрит, атопічний гастрит, панкреатит, міокардит, перикардит, ендокардит, гепатит, запальні захворювання кишечника, коліт, хронічні захворювання кишечника, виразковий коліт, запальний ентерит, локалізований ілеїт, нефрит, гломерулонефрит, нефритичний синдром, ангіїт, алергічний гранулематозний ангіїт, виразковий ангіїт, васкуліт, ревматоїдний спондиліт, артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, подагричний артрит, юнацький артрит, реактивний артрит, недиференційований

30

спондилоартрит, ретиніт, увеїт, хороїдит увеального тракту, кон'юнктивіт, алергічний кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт, інфекційний кон'юнктивіт, вузелковий періартеріїт, тироїдит, поліміозит, гінгівіт, гіпертермія, тендиніт, бурсит, цистит, анкілозуючий спондиліт, енцефаліт, менінгіт, злюкисний менінгіт, бактерійний енцефаломенінгіт, цитомегаловірусний менінгіт, неврит, сонячний опік, ревматична лихоманка, вульварний вестибуліт, стоматит, гострий вагініт, баланіт, баланопостит, хронічне запалення слизової мембрани, дерматоміозит, тироїдит Хашімото, і хронічні запальні захворювання (біль, що супроводжується ревматоїдним артритом, деформуючий артроз, ревматоїдний спондиліт, подагричний артрит, юнацький артрит і розсіяний склероз).

Біль, наприклад, біль при ревматоїдному артриті, біль при деформуючому артрозі, хронічний біль, запальний біль, гострий біль, гострий периферійний біль, люмбаго, хронічне люмбаго, головний біль, мігрень, зубний біль, запальний біль, ноцицептивний біль, нейрогенний біль, невропатичний біль, міалгія, фіброміалгія, вісцералгія, тазовий біль, невралгія, невралгія сідничного нерва, постгерпетична невралгія, діабетичний біль, біль, пов'язаний з ВІЛ, раковий біль, центральна невралгія трійничого нерва, нейрогенне люмбаго, тканинно-м'язовий і скелетний біль, психогенний біль, дисменорея, паралгезія, гіперпатія, гіпалгія, зубний біль, біль в шиї, біль, супроводжуваний вірусною інфекцією, біль, супроводжуваний запальною вірусною інфекцією, функціональний біль в животі (не виразковий шлунково-кишковий розлад, не серцевий біль, синдром подразненого кишечника і подібні), біль, супроводжуваний ішемією міокарда, біль при травмі і токсині, алодинія і біль, викликаний ударом, і захворювання, такі як розтягнення і розтягнення м'язів.

Рак і пухлини, наприклад, захворювання, такі як рак імунної системи, рак легенів, рак прямої і ободової кишки, злюкисна пухлина мозку, рак шкіри, рак матки, рак молочної залози, рак простати, лейкемія, доброякісна шкірна неоплазма, ракова пухлина, папілома, дрібноклітинний рак легенів, гліобластома, медулоепітеліома, медулобластома, нейробластома, пухлина ембріона, астроцитиома, астробластома, епендиміома, олігодендрогліома, пухлина сплетіння, нейроепітеліома, пухлина епіфізу, епендимобластома, нейроектодермальна пухлина, саркоматоз, злюкисна меланома, невринома, лімфома, нейрогліома, епітеліома щитовидної залози, нейробластома, лімфома Т-клітин шкіри, нейрогліома, пухлини, пінеальна пухлина і злюкисна мієлома.

Респіраторні захворювання, наприклад, захворювання, такі як респіраторний дистрес-синдром, гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий туберкульоз, кашель, бронхіальна астма, кашель, виникаючий при гіперчутливості дихальних шляхів (бронхіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, астма, обструктивна легенева хвороба і подібні), холодкові синдроми, протикашлевий ефект, гіперчутливість дихальних шляхів, туберкульозні пошкодження, астма (запальна клітинна інфільтрація в дихальний шлях, підвищена гіперчутливість дихальних шляхів, бронхоспазм, гіперсекреція слизу і подібні), хронічне обструктивне захворювання легенів, емфізема, фіброз легенів, ідіопатичний фіброз легенів, кашель, оборотна обструкція дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, хвороба голуб'ятника, легені фермера, бронхо-легенева дисплазія, розлад дихальних шляхів і пневматоз.

За захворювання печінки, наприклад, захворювання, такі як фіброз печінки, інфаркт печінки і хронічний цироз печінки.

За захворювання мозку, наприклад, захворювання, такі як пошкодження мозку, ішемічний інсульт, удар, агент для лікування пухлин мозку, церебральна ішемія, гостра церебральна ішемія і цереброваскулярна ішемія.

За захворювання очей, наприклад, захворювання, такі як очна гіпертонія, катаракта, глаукома, відшаровування сітківки, ретиноз, захворювання сітківки, розлади очного яблука і покриття виразками рогівки.

За захворювання шкіри, наприклад, захворювання, такі як прурит, пахідермія, стареча ксеродермія і склеродермія.

За захворювання кровообігу, наприклад, захворювання, такі як грудна жаба, нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, серцева недостатність, розсіяний склероз, артеріосклероз, атеросклероз, аритмія, гіпертонічний синдром, ішемічна хвороба серця, серцева криза, серцева ішемія, кардіоплегія, периферійна вазодилатація, гіпертонія, гіпотензія, рестеноз після коронарного стентування, тромбоз, захворювання судин і симптоми серцево-судинних захворювань, що супроводжуються ремоделюванням судин.

Алергічні захворювання, наприклад, захворювання, такі як анафілаксія, алергія травного тракту, алергічні шлунково-кишкові захворювання, алергічна астма, атопічна астма, алергічний бронхо-легеневий аспергілоз, пилкова алергія і алергії на лікарські засоби.

Захворювання травлення, наприклад, захворювання, такі як запор, діарея, секреторна діарея, блювання (блювання, викликане протираковою хіміотерапією), нудота, зокрема, нудота, супроводжуюча хіміотерапію, нудота, супроводжуюча СНІД, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, пептична виразка, синдром подразненого кишечника, функціональне шлунково-кишкове подразнення, запальна хвороба кишечника і виразковий коліт.

Урогенітальні захворювання, наприклад, захворювання, такі як ускладнена менструація.

Імунологічні захворювання, наприклад, захворювання, такі як імунологічна недостатність, імунорегулювання, аутоімунні захворювання, лімфома Т-клітин, псоріаз, звичайний псоріаз, ревматоїдний артрит, остеопороз, сепсис, септичний шок, системний червоний вовчак, аутоімунна гемолітична анемія і СНІД.

Ускладнення, супроводжуючі трансплантацію, наприклад, захворювання, такі як відторгнення після трансплантації і захворювання "трансплантат проти хазяїна".

Неврогенні захворювання, наприклад, захворювання, такі як нейродегенеративні захворювання, депресія, маніакальна депресія, нудота, вертіго, фантомна кінцівка, нервові розлади, периферійні нервові розлади, пошкодження нервів, травматичний невроз, недоумство, старече недоумство, деменція, стареча деменція, хвороба Альцгеймера, психоз, шизофренія, хвороба Піка, хорея Хантінгтона, хорея, хвороба Паркінсона, хвороба Крейтцфельдта-Якоба, захворювання відцентрового нерва, недоумство при множинному ішемічному інсульті, гіпоксія, авітаміноз, віковий розлад пам'яті, шизофренічний розлад, депресія, тривога, панічний розлад, агорафобія, соціальна фобія, obsесивно-компульсивний розлад, пост-травматичний стрес, розлад пам'яті, амнезія, апестат, втрата апетиту, анорексія, нервова булімія, функціональний розлад, циркадна аритмія, розлад сну, дисомнія, безсоння, гіперсомнія, апное уві сні, залежність від хімічних речовин, печія, дисфагія, гіперчутливість ниркової лоханки, нейродегенерація (супроводжуюча удар, зупинку серця, травматичний розлад мозку і мієлопатія), дискінезія, конвульсії, м'язові судоми, тремор, парестезія і гіперестезія.

Інші захворювання, такі як синдром Гілайна-Барра, хвороба Педжета, хронічна хворобливість, аверсія, міастенія гравіс, діабет, цукровий діабет I типу, ішемічний стан, спонтанний пневмоторакс, нейродегенеративний синдром, круп, синдром Сйоргена, пошкодження спинного мозку, травматичне пошкодження хряща, епілепсія, скороминущі церебральні ішемічні приступи, опортуністичні інфекції (ВІЛ і подібні), червоний плоский лишай, пемфігіт, булезний епідермоліз, гіпертрофічний шрам, келоїдні рубці, артроз, ішемія серця, інфаркт, сироваткова хвороба, ниркова ішемія, афтозна виразка, хвороба Крона, целиакія, апластична анемія, хвороба Ходжкіна, нефротичний синдром, ендотоксичний шок, гіпотензивний шок, ослаблення фертильності, синдром Турета, інгібування пам'яті, екзема, саркоїдоз, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, захворювання коронарної артерії, меланома, хвороба Грейвса, синдром Гудпасчера, амілоз, захворювання, що вражають колонії клітин плазми, відкладена або миттєва гіперчутливість, паразити, вірусна або бактерійна інфекція, пошкодження хребта, запаморочення, ожиріння, захворювання з'єднувальних тканин, захворювання, що вражають лімфатичну кровотворну систему, аміотрофічний бічний склероз, ускладнені м'язові судоми, ускладнена кахексія і бактерійний менінгіт.

Фармацевтична композиція, що містить один або більше види сполуки формули (I) або її солі як активний інгредієнт, може бути отримана із застосуванням ексципієнтів, що звичайно застосовуються в даній галузі техніки, тобто із застосуванням ексципієнтів або носіїв для лікарських засобів, звичайними методами.

Композиція може вводитися в будь-яких формах, таких як пероральне введення із застосуванням таблетки, пілюлі, капсули, гранул, порошку або рідин, і парентеральне введення із застосуванням препаратів для ін'єкцій, таких як внутрішньосуглобна ін'єкція, внутрішньовенна ін'єкція і внутрішньом'язова ін'єкція, супозиторій, очні краплі, очна мазь, черезшкірна рідина, мазь, черезшкірний пластир, черезмембранна рідина, черезмембранний пластир або інгаляція.

Як тверду композицію для перорального введення застосовують таблетку, порошок, гранули і подібні. У такій твердій композиції один або два типи активних інгредієнтів змішують з, принаймні, одним видом неактивного ексципієнта. Композиція може містити неактивні добавки, наприклад, лубрикант, дезінтегруючий агент, стабілізатор і добавку для розчинення згідно із звичайними методами. Таблетка або пілюля необов'язково можуть бути покриті цукром або плівкою з розчинного в шлунку або кишечнику матеріалу.

Рідка композиція для перорального введення включає фармацевтично прийнятний опалесцюючий агент, розчин, суспензію, сироп, еліксир або подібні, і містить звичайний неактивний розріджувач, наприклад, очищену воду або етанол. Рідка композиція може містити допоміжний агент, такий як солюбілізатор, зволожувач або суспензію, підсолоджувач, смакову добавку, ароматичний агент і консервант, в доповнення до неактивного розріджувача.

Препарат для ін'єкції для парентерального введення містить стерильний водний або неводний розчинник, суспензію або опалесцюючий агент. Приклади водного розчинника включають дистильовану воду для ін'єкцій і фізіологічний розчин. Приклади неводного розчинника включають спирти, такі як етанол. Ці композиції можуть також містити агент тонічності, консервант, зволожувач, емульгатор, диспергатор, стабілізатор або солюбілізатор. Їх стерилізують, наприклад, фільтруванням, при якому їх фільтрують через уловлюючий бактерії фільтр, змішуванням з антимікробним препаратом, або опроміненням. Більше того, вони можуть застосовуватися у вигляді композиції стерильного розчину і розчинятися або суспендуватися в стерильній воді або стерильному носії для ін'єкцій перед застосуванням.

Застосування агентів для зовнішнього використання включає мазь, пластр, крем, желе, гарячий компрес, спрей, лосьйон, очні краплі, очну мазь і подібні. Агент для зовнішнього застосування містить звичайний субстрат для мазей і лосьйонів, водні або неводні рідкі композиції, суспензію, емульсію, і подібні.

Черезслизові агенти, такі як інгаляції і трансназальні агенти, застосовують у вигляді рідини або напівтвердої речовини, і можуть бути отримані методами, відомими в даній галузі техніки. Наприклад, туди можуть бути відповідним образом додані відомі ексципієнти, рН коректор, консервант, поверхнево-активна речовина, лубрикант, стабілізатор, загусник або подібні. Для введення можуть застосовуватися відповідні пристрої для інгаляцій або інсуфляцій. Наприклад, при застосуванні відомого пристрою, такого як дозуючий інгалятор або розпилювач, сполука може вводитися окремо або вводитися у вигляді порошку або складової суміші або розчину або суспензії в поєднанні сполуки з фармацевтично прийнятним носієм. Сухий порошок інгалятор і подібні можуть застосовуватися для одного введення або множини введень, і може застосовуватися сухий порошок або капсули, що містять порошок. Альтернативно, сполука може вводитися в формі стисненого аерозольного спрею із застосуванням відповідного викидаючого агента, наприклад, відповідного газу, такого як хлорфторалкан, гідрофторалкан або двоокис вуглецю.

Звичайно для перорального введення відповідна добова доза складає від близько 0,001 мг/кг до 100 мг/кг на масу тіла, переважно від 0,1 мг/кг до 30 мг/кг, і більш переважно, від 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, її вводять від одного-двох до чотирьох разів на добу окремими дозами. При внутрішньовенному введенні відповідна добова доза складає від 0,0001 мг/кг до 10 мг/кг на масу тіла, її вводять один або багато разів на добу окремими дозами. Крім того, черезслизовий агент вводять один раз на добу або багато разів на добу окремими дозами в дозі від близько 0,001 мг/кг до 100 мг/кг на масу тіла. Дозу відповідним чином визначають в кожному конкретному випадку з урахуванням симптомів, віку, статі і подібних.

Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу містить один або більше види сполуки формули (I) і її солі як активний інгредієнт, в кількості від 0,01 % мас. до 100 % мас., і від 0,01 % мас. до 50 % мас. в одному варіанті, хоча кількість може варіюватися в залежності від способу введення, дозованої форми, місця введення і типу ексципієнта або добавки.

Сполука формули (I) може застосовуватися одночасно з агентом для лікування або профілактики різних захворювань, що вважаються захворюваннями, для яких сполука формули (I) є ефективною. При спільному застосуванні сполука і агент можуть бути введені одночасно, введені послідовно в один час або введені з бажаним часовим інтервалом. Препарат для одночасного введення може бути виготовлений у вигляді окремих препаратів або фармацевтичної композиції, яка містить різні агенти для лікування або профілактики захворювань, що вважаються захворюваннями, для яких сполука формули (I) є ефективною, і сполуку формули (I).

#### Приклади

Далі спосіб отримання сполуки формули (I) описаний детально на основі прикладів, але даний винахід не обмежений сполукою, описаною в представлених нижче прикладах. Крім того, спосіб отримання вихідних сполук показаний, відповідно, в прикладах отримання. Спосіб отримання сполуки формули (I) не обмежений способами отримання в показаних нижче прикладах. Сполука формули (I) може бути отримана об'єднанням цих способів отримання, або способом, який відомий фахівцям в даній галузі техніки.

У прикладах отримання, прикладах і представлених нижче таблицях в деяких випадках застосовують наступні аббревіатури.

ППр: номер прикладу отримання (якщо номер прикладу отримання включає, наприклад, 39-1 і 39-2, це показує, що сполуки отримані у вигляді енантіомерів), Пр: номер прикладу (якщо номер прикладу включає, наприклад, 5-1 і 5-2, це показує, що сполуки отримані у вигляді енантіомерів), Стр: хімічна структурна формула, ПСин: спосіб отримання (показує, що відповідну сполуку отримують тим же способом отримання, як сполуку, відмічену номером

прикладу отримання, описаним в стовпці), Син: спосіб отримання (показує, що відповідну сполуку отримують тим же способом отримання, як сполуку, відмічену номером прикладу, описаним в стовпці), дані: фізико-хімічні дані, ЯМР1:  $\delta$  (ч./млн.) характеристичного піка в  $^1\text{H}$ -ЯМР в  $\text{DMCO-d}_6$ , ESI +: значення  $m/z$  в мас спектрометрії (іонізація ESI,  $(\text{M}+\text{H})^+$ , якщо не вказано інакше), ESI -: значення  $m/z$  в маси спектрометрії (іонізація ESI,  $(\text{M}+\text{H})^-$ , якщо не вказано інакше). Крім того, сполука, що має символ \* в структурі, представляє єдиний енантіомер. [M] в прикладі отримання і прикладі означає [моль/л].  $[\alpha]_D$  показує оптичне обертання, і с означає концентрацію в момент вимірювання оптичного обертання. Більше того, Темп. в таблиці означає температуру початку екстраполяції ( $^{\circ}\text{C}$ ) в диференціюючій скануючій калориметрії (ДСК).

#### Приклад отримання 1

Суспензію N, N-диметилформаміду (25 мл), що містить 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін (2,13 г), порошок цинку (115 мг), ціаніду цинку (2,07 г), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) 9201 мг і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (244 мг) перемішують протягом 2 годин при  $120^{\circ}\text{C}$  в атмосфері азоту, з подальшим охолодженням до кімнатної температури. Потім туди додають етилацетат, нерозчинний продукт видаляють фільтрацією з целітом, і отриманий продукт промивають етилацетатом. Фільтрат промивають розбавленим водним аміаком, водою і насиченим розчином солі, і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрилу (992 мг) у вигляді блідо-коричневого порошку.

#### Приклад отримання 2

Хлорид триметилсилілу (0,564 мл) додають до суспензії в ацетонітрилі (10 мл), що містить 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрил (420 мг) і йодид калію (741 мг), і отриману суміш перемішують протягом 4 годин при  $70^{\circ}\text{C}$  з подальшим охолодженням до кімнатної температури. Потім туди додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі, і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок суспендують в хлороформі. Нерозчинні тверді речовини збирають фільтрацією з отриманням 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрилу (74 мг) у вигляді блідо-жовтого порошку. Фільтрат концентрують, і залишок суспендують в етилацетаті. Нерозчинні тверді речовини збирають фільтрацією з отриманням 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрилу (201 мг) у вигляді червоного порошку. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (хлороформ-метанол) з отриманням 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрилу (15 мг) у вигляді блідо-коричневого порошку.

#### Приклад отримання 3

Суміш 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрилу (290 мг) і оксихлориду фосфору (8,23 г) нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують, і воду додають до залишку, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі, і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрилу (320 мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

#### Приклад отримання 4

Суміш 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрилу (315 мг), 3-хлораніліну 91 г і N-метилпіролідону перемішують протягом 4 годин при  $180^{\circ}\text{C}$  з подальшим охолодженням до кімнатної температури. Додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі, і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрилу (225 мг) у вигляді блідо-коричневого порошку.

#### Приклад отримання 5

Суміш 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрилу (125 мг) і 50 % водного розчину сірчаної кислоти (4 мл) нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 7 годин з подальшим охолодженням до кімнатної температури. Потім додають воду і хлороформ, перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Нерозчинний продукт збирають фільтрацією і промивають водою і хлороформом з отриманням 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрилу (59,3 мг) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. Водний шар фільтрату виділяють і додають водний розчин

гідроксиду натрію для доведення рН до 3-4 з подальшою екстракцією з хлороформом/метанолом (20:1), сушать над безводним сульфатом магнію і фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, і додають невелику кількість хлороформу. Нерозчинні тверді речовини збирають фільтрацією і промивають діізопропіловим ефіром з отриманням 1-  
5 [(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонової кислоти (39,4 мг) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. Фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (хлороформ-метанол) з отриманням 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонової кислоти (3 мг) у вигляді блідо-коричневого порошку.

Приклад отримання 6

10 Ацетат паладію (76,8 мг), дифенілфосфінофероцен (189 мг) і триетиламін (3 мл) додають до суміші 4-бром-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1(2H)-ону (1,56 г), етанолу (15,6 мл) і N, N-диметилформаміду (31,2 мл), і результат перемішують протягом 48 годин при 100 °С в атмосфері окислу вуглецю. До реакційної суміші додають воду, і нерозчинний матеріал видаляють фільтрацією, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі, і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою  
15 фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням етил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксилату (964 мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад отримання 7

20 Суміш етил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксилату (531 мг) і оксихлориду фосфору (7,1 мл) перемішують протягом 2 годин при 100 °С. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, до залишку додають лід і водний розчин гідрокарбонату, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з  
25 отриманням 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (574 мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад отримання 8

3-(Трифторметил)фенол (340 мкл) додають до суміші 60 % гідриду натрію (120 мг) і N, N-диметилформаміду (31,2 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням  
30 протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім додають 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (565 мг) з подальшим перемішуванням протягом 120 годин при 80 °С. До реакційної суміші додають воду при охолодженні на льоду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-[(3-трифторметил)феноксид]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (193 мг) у вигляді  
35 коричневої твердої речовини.

Приклад отримання 9

40 Метил 2-оксоциклопентанкарбоксилат (3,41 г) і метоксид натрію (1,77 г) додають в суспензію в етанолі (40 мл), що містить гідрохлорид 3-аміно-3-імінопропанаміду (3,00 г) з подальшим нагріванням при кипінні із зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску і додають воду, потім нейтралізують оцтовою кислотою. Осад збирають фільтрацією і промивають етанолом з отриманням 3-аміно-1-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[с]піридин-4-карбоксаміду (1,66 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад отримання 10

45 Суміш 3-аміно-1-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[с]піридин-4-карбоксаміду (1,65 г) і оксихлориду фосфору (8 мл) нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок додають в крижану воду з подальшою нейтралізацією карбонатом натрію і екстрагуванням хлороформом.  
50 Органічний шар концентрують при зниженому тиску і потім залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (хлороформ:метанол = 10:1) з отриманням 3-аміно-1-хлор-6,7-дигідро-5H-циклопента[с]піридин-4-карбонітрилу (725 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Приклад отримання 11

55 Мідний порошок додають до суміші нітриту N-амілу і тетрагідрофурану (10 мл) при кімнатній температурі, і потім по краплях додають суміш 3-аміно-1-хлор-6,7-дигідро-5H-циклопента[с]піридин-4-карбонітрилу (598 мг), тетрагідрофурану (15 мл) і N, N-диметилформаміду (15 мл). Через 15 хвилин продукт нагрівають до 80 °С і перемішують протягом 4 годин при тій же температурі. Додають воду, потім екстрагують етилацетатом.  
60 Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають

хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат = 3:1) з отриманням 1-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-4-карбонітрилу (394 мг) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад отримання 12

5 Суміш 1-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-4-карбонітрилу (452 мг), 3-хлораніліну (1,45 г) і 1-метил-2-піролідону (7 мл) перемішують протягом 4 годин при 180 °С. Воду додають до реакційної суміші, потім перемішують протягом години. Потім тверді речовини, що випали в осад збирають фільтрацією і промивають водою і потім сумішшю гексану:етилацетату (4:1) з подальшим сушінням при зниженому тиску з отриманням 1-[(3-хлорфеніл)аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-4-карбонітрилу (633 мг) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

10 Приклад отримання 13

15 Суміш 1-[(3-хлорфеніл)аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-4-карбонітрилу (633 мг), сірчаної кислоти (6 мл) і води (6 мл) перемішують протягом 10 годин при 120 °С. Потім реакційну суміш охолоджують, додають крижану воду з подальшою нейтралізацією водним розчином гідроксиду натрію і перемішуванням протягом години при кімнатній температурі. Тверді речовини, що випали в осад, збирають фільтрацією і промивають водою і потім сумішшю гексану:етилацетату (3:1) з подальшим сушінням при зниженому тиску з отриманням 1-[(3-хлорфеніл)аміно-6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-4-карбонітрилу (633 мг) у вигляді блідо-сірої твердої речовини.

20 Приклад отримання 14

25 Суміш 1-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (280 мг) і хлороформу (5 мл) по краплях додають до суміші 3-хлорпербензойної кислоти (340 мг) і хлороформу (10 мл) при охолодженні на льоду. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім додають насичений водний розчин карбонату натрію. Водний шар екстрагують хлороформом і органічний шар промивають водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, потім фільтрують і концентрують з отриманням 1-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (303 мг) у вигляді блідо-жовтого масла.

30 Приклад отримання 15

35 Метоксид натрію (4 мл) додають до суміші 1-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (303 мг) і метанолу (2 мл), і отриману суміш нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Реакційну суміш концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (363 мг) у вигляді блідо-жовтого масла.

40 Приклад отримання 16

45 N-бромсукцинімід (286 мг) додають до суміші 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (256 мг) і хлороформу (4 мл), і отриману суміш перемішують протягом 36 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (286 мг) у вигляді безбарвного масла.

50 Приклад отримання 17

55 Ацетат паладію (13 мг), дифенілфосфінофероцену (31 мг) і триетиламіну (470 мкл) додають до суміші 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (286 мг), етанолу (3 мл) і N, N-диметилформаміду (6 мл), і отриману суміш перемішують протягом 15 годин при 100 °С в атмосфері окислу вуглецю. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням етил 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (140 мг) у вигляді безбарвного масла.

60 Приклад отримання 18

65 Йодид натрію (96 мг) і хлорид триметилсилілу (18 мкл) додають до суміші етил 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (140 мг) і ацетонітрилу (4 мл) з подальшим перемішуванням протягом 4 годин при кімнатній температурі і протягом 15 годин при 50 °С. До реакційної суміші додають воду і потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням етил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (134 мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

70 Приклад отримання 19

Суміш етил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (2,04 мг) і оксихлориду фосфору (12 мл) перемішують протягом години при 100 °С. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, до залишку додають водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням етил 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (1,75 г) у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад отримання 20

Суміш етил 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (674 мг), 3-(трифтометил)аніліну (1 мл) і 1-метил-2-піролідону (3,4 мл) перемішують протягом 12 годин при 180 °С. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням етил 1-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (1,0 г) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад отримання 21

Суміш етил 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (700 мг), 3-хлор-4-фтораніліну (486 мг), 4М розчину гідрохлориду/діоксану (139 мкл) і N-метилпіролідону (3,5 мл) перемішують протягом 48 годин при 120 °С. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію, з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (878 мг) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад отримання 22

1М водний розчин гідроксиду натрію (6 мл) додають до суміші етил 1-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (91,0 г), етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл), і отриману суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, до залишку додають воду, і суміш промивають ефіром. До водного шару додають 1М хлористоводневу кислоту доти, поки рН не стане 1, потім екстрагують хлороформом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок промивають гексаном - етилацетатом (4:1) з отриманням етил 1-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбонної кислоти (659 мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад отримання 23

Біцикло[2.2.2]окта-2-ен (25 г) додають до суміші 3-(метилсульфаніл)-1,2,4-триазину (16,6 г) і толуолу (16,6 мл) з подальшим перемішуванням протягом 18 годин при 180 °С в герметичній закритій трубці. Отриману реакційну суміш очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-(метилсульфаніл)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (10,4 г) у вигляді блідо-жовтого масла.

Приклад отримання 24

Періодат натрію (12 г) додають до суміші 1-(метилсульфаніл)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохіноліну (10,4 г), тетрагідрофурану (40 мл), метанолу (40 мл) і води (40 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням протягом 15 годин при 50 °С. Після відділення нерозчинного продукту фільтрацією, органічний розчинник випаровують при зниженому тиску, і водний шар, що залишився, екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням 1-(метилсульфаніл)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохіноліну (8,05 г) у вигляді блідо-жовтого масла.

Приклад отримання 25

2,2'-Біс(дифенілфосфіно)-1,1'-ібінафтил (205 мг), трет-бутоксиду натрію (794 мг) і трис(добензиліденацетон)дипаладію (76 мг) додають до суміші 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну (1 г), 3-хлораніліну (518 мкл) і толуолу (15 мл) з подальшим перемішуванням протягом 16 годин при 100 °С в атмосфері аргону. До реакційного розчину додають насичений розчин солі, нерозчинний продукт відділяють фільтрацією, і потім фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням N-(3-хлорфеніл)-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-аміну (1,02 г) у вигляді червонувато-коричневого масла.

## Приклад отримання 26

Йодид калію (1,76 г) і хлорид триметисилілу (1,34 мл) додають до суміші N-(3-хлорфеніл)-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-аміну (1,02 г) і ацетонітрилу (10 мл) з подальшим перемішуванням протягом 18 годин при 70 °С. До реакційного розчину додають воду, і отриману

5 тверду речовину збирають фільтрацією і промивають етилацетатом. Потім отриманий продукт сушать при зниженому тиску з отриманням 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1(2H)-ону у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат концентрують, і осад очищають хроматографією на колонці з силікагелем (метанол-хлороформ) і змішують з твердою речовиною, отриманою раніше, з отриманням 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-

10 тетрагідроізохінолін-1(2H)-ону (792 мг) у вигляді білої твердої речовини.

## Приклад отримання 27

Суміш 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1(2H)-ону (792 мг) і оксихлориду фосфору (3 мл) перемішують протягом 20 годин при 120 °С. Потім реакційний розчин концентрують, до залишку додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар

15 промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-хлор-N-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-аміну (187 мг) у вигляді жовтого масла.

## Приклад отримання 28

Ціанід цинку (150 мг), дифенілфосфінофероцен (18 мг) і

20 трис(добензиліденацетон)дипаладію (15 мг) додають до суміші 1-хлор-N-(3-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-аміну (187 мг) і N-метилпіролідону (3 мл) з подальшим перемішуванням протягом 18 годин при 120 °С в атмосфері аргону. Воду додають до реакційного розчину, нерозчинний матеріал відділяють фільтрацією і потім фільтрат екстрагують етилацетатом.

25 Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-карбонітрилу (99 мг) у вигляді блідо-жовтої

30 твердої речовини.

## Приклад отримання 29

Водний розчин гідроксиду натрію (15% маси, 3 мл) додають до суміші 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-карбонітрилу (98 мг) і етанолу (2 мл), і суміш перемішують протягом 2 днів при 80 °С. Реакційний розчин охолоджують до 0 °С і додають 1M

35 хлористоводневу кислоту до того як рН стане 3. Отриману тверду речовину збирають фільтрацією, промивають водою і потім сушать при зниженому тиску з отриманням 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-карбонової кислоти (80 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

## Приклад отримання 30

Карбонат цезію (2,02 г), N, N-диметилгліцину (160 мг) і йодиду міді (98 мг) додають до суміші

40 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну (500 мг), 3-(трифторметил)фенолу (369 мкл) і діоксану (7,5 мл), і отриману суміш перемішують протягом 3 днів при 100 °С в атмосфері аргону. Воду додають до реакційного розчину, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на

45 колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-метокси-4-[3-(трифторметил)фенокси]-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну (278 мг) у вигляді блідо-жовтого твердого масла.

## Приклад отримання 31

В атмосфері аргону суміш 3-хлорбензолтіолу (480 мкл) і діоксану (2 мл) додають до суміші

50 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну (1 г), трет-бутоксиду натрію (595 мг), біс[2-(дифенілфосфіно)фенілового]ефіру (133 мг), ацетату паладію (46 мг) і діоксану (8 мл) при кімнатній температурі з подальшим перемішуванням протягом 25 годин при 100 °С. До реакційного розчину додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою

55 фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 4-[3-(хлорфеніл)сульфаніл]-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну (628 мг) у вигляді безбарвного масла.

## Приклад отримання 32

Реагент Лавесона (620 мг) додають до суміші 4-бром-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1(2H)-ону

60 (500 мг) і толуолу (20 мл) з подальшим перемішуванням протягом 4 годин при 130 °С в

атмосфері аргону. Після концентрації реакційного розчину залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) і потім промивають етилацетатом-гексаном (1:1) з отриманням 4-бром-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1(2H)-тіону (314 мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

5        Приклад отримання 33

10        10 % водний розчин гідрохлориту натрію (2 мл) по краплях додають до суміші 4-бром-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1(2H)-тіону (150 мг), дихлорметану (2 мл), води (2 мл) і концентрованої хлористоводневої кислоти (600 мкл) протягом 5 хвилин при охолодженні на льоду і енергійному перемішуванні з подальшим перемішуванням протягом ще 45 хвилин. Реакційний розчин екстрагують дихлорметаном, і органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням неочищеного продукту хлориду 4-бром-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-сульфонілу. Суміш отриманого неочищеного продукту хлориду 4-бром-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-сульфонілу і дихлорметану (92 мл) по краплях додають до суміші морфоліну (80 мкл), триетиламіну (257 мкл) і дихлорметану (2 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням протягом 18 годин при кімнатній температурі. Насичений водний розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційного розчину з подальшим екстрагуванням хлороформом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 4-бром-1-(морфолін-4-ілсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну (131 мг) у вигляді білої твердої речовини.

20        Приклад отримання 34

25        2,2'-Біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (126 мг), трет-бутоксид натрію (486 мг) і трис(добензиліденацетон)дипаладію (46 мг) додають до суміші 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (642 мг), 3-(трифторметокси)аніліну (388 мкл) і толуолу (10 мл) з подальшим перемішуванням протягом 16 годин при 100 °С в атмосфері аргону. До реакційного розчину додають насичений розчин солі, нерозчинний продукт відділяють фільтрацією, і фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-метокси-N-[3-(трифторметокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-аміну (839 мг) у вигляді червонувато-коричневої твердої речовини.

30        Приклад отримання 35

35        Йодид натрію (896 мг) і хлориду триметилсилілу (756 мкл) додають до суміші 1-метокси-N-[3-(трифторметокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-аміну (838 мг) і ацетонітрилу (10 мл), і отриману суміш перемішують протягом ночі при 60 °С. До реакційного розчину додають водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (метанол-хлороформ) з отриманням 4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1(2H)-ону (613 мг) у вигляді білої твердої речовини.

40        Приклад отримання 36

45        Трифторметансульфоновий ангідрид (337 мкл) додають до суміші 4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1(2H)-ону (613 мг), піридину (2 мл) і дихлорметану (6 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням протягом години. Реакційний розчин концентрують і до залишку додають етилацетат і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. До отриманого фільтрату додають толуол і фільтрат концентрують. Цю процедуру повторюють три рази з отриманням трифторметансульфонату 4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-ілу (850 мг) у вигляді коричневого масла.

50        Приклад отримання 37

55        Ацетат паладію (20 мг), дифенілфосфінофероцен (50 мг) і триетиламін (759 мкл) додають до суміші трифторметансульфонату 4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-ілу (850 мг), етанолу (4 мл) і N, N-диметилформаміду (8 мл) з подальшим перемішуванням протягом 14 годин при 100 °С в атмосфері окислу вуглецю. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і

60

насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням етил 4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-карбоксилату (665 мг) у вигляді білої твердої речовини.

5      **Приклад отримання 38**

Водний розчин гідроксиду натрію (15 % мас., 3 мл) додають до суміші етил 4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-карбоксилату (660 мг) і етанолу (8 мл) з подальшим перемішуванням протягом 3 годин при 60 °С. Після випаровування етанолу в реакційному розчині водний розчин, що залишився, охолоджують до 0 °С і додають 10 1М хлористоводневу кислоту доти, поки рН не стане дорівнювати 3. Потім додають хлорид натрію для насичення розчину, потім екстрагують сумішню метанолу-хлороформу (1:10). Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією і концентрацією з отриманням 4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-карбонової кислоти (605 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

15      **Приклад отримання 39**

Концентровану хлористоводневу кислоту (3 мл) додають до суміші 1-метокси-N-(3-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-аміну (526 мг), діоксану (1 мл) і води (1 мл) з подальшим перемішуванням протягом 36 годин при 100 °С. Водний розчин гідроксиду натрію (15 % мас.) додають до реакційного розчину доти, поки рН не стане 9, і отриману тверду речовину збирають фільтрацією і промивають водою і етилацетатом з отриманням 4-[[3-метоксифеніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1(2H)-ону (407 мг) у вигляді білої твердої речовини.

20      **Приклад отримання 40**

Суміш етил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (171 мг) і оксихлориду фосфору (1,3 мл) перемішують протягом 3 годин при 110 °С. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, до залишку додають толуол, і операцію азеотропної перегонки повторюють три рази. До залишку додають водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію з подальшою фільтрацією і концентрацією. До отриманого жовтого масла додають 3-хлоранілін (77 мкл) і N-метилпіролідон (1,5 мл) з подальшим перемішуванням протягом 7 годин при 180 °С. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-[[3-хлорфеніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (262 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

35      **Приклад отримання 41**

2,2'-Біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (118 мг), трет-бутоксид натрію (459 мг) і трис(добензиліденацетон)дипаладію (43 мг) додають до суміші 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (599 мг), 3-(трифторметил)аніліну (330 мкл) і толуолу (2 мл) з подальшим перемішуванням протягом 30 хвилин при 150 °С при обробці мікрохвилями в атмосфері аргону. До реакційного розчину додають насичений розчин солі, нерозчинний продукт відділяють фільтрацією, і фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-метокси-N-[3-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-аміну (818 мг) у вигляді жовтого масла.

45      **Приклад отримання 42**

Гідрохлорид 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)-1H-імідазол-3-ію (459 мг), ацетат паладію(II) (113 мг) і трет-бутоксид натрію (809 мг) додають до суміші 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну (1,5 г), ацетату 3-аміноадамтан-1-ілу (1,40 г) і толуолу (10 мл) з подальшим перемішуванням протягом 30 хвилин при 150 °С при опроміненні мікрохвилями в атмосфері аргону. До реакційного розчину додають насичений розчин солі, нерозчинний продукт відділяють фільтрацією, і фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням ацетату 3-[1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл]аміно]адамтан-1-ілу (776 мг) у вигляді коричневої піни.

55      **Приклад отримання 43**

Боргідрид натрію (43,6 мг) додають до суміші 4-[(3,5-дифторадамантан-1-іл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-карбоксилату (150 мг), хлориду кальцію (128 мг) і етанолу (3 мл) при охолодженні на льоду, і суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням {4-[(3,5-дифторадамантан-1-іл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанолу (133 мг) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад отримання 44

Суміш етил 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (455 мг), 3-(трифторметокси)аніліну (1,0 г) і 1-метил-2-піролідону (2 мл) перемішують протягом години при 180 °С при опроміненні мікрохвилями. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням етил 1-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (269 мг) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад отримання 45

Трифторметансульфоновий ангідрид (750 мкл) додають до суміші етил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксилату (800 мг), триетиламіну (1,5 мл) і дихлорметану (16 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням протягом години. До реакційного розчину додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням етил 1-[[3-(трифторметил)сульфоніл]окси]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (1,06 г) у вигляді жовтого масла.

#### Приклад отримання 46

Суміш етил 1-[[3-(трифторметил)сульфоніл]окси]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (1,01 г), гідрохлориду 3,3-диметилциклогексиламіну (702 мг), діізопропілетиламіну (1,5 мл), молекулярних сит 4А (5,05 г) і N-метилпіролідону (15 мл) перемішують протягом 5,5 годин при 180 °С. До реакційної суміші додають етилацетат, нерозчинний матеріал відділяють фільтрацією, потім фільтрат промивають водою. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням етил 1-[(3,3-диметилциклогексил)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (915 мг) у вигляді блідо-жовтого масла.

#### Приклад отримання 47

Трифторметансульфоновий ангідрид (640 мкл) додають до суміші етил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (740 мг), триетиламіну (1,3 мл) і дихлорметану (915 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням протягом 1,5 годин. До реакційного розчину додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією і концентрацією. 3-Аміноадамантан-1-ол (796 мг), діізопропілетиламін (1,63 мл), молекулярні сита А4 (5 г) і N-метилпіролідон (5 мл) додають до отриманого коричневого масла з подальшим перемішуванням протягом 16 годин при 180 °С. До реакційної суміші додають етилацетат, нерозчинний продукт відділяють фільтрацією, і потім фільтрат промивають водою. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 1-[(3-гідроксіадамантан-1-іл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (393 мг) у вигляді блідо-жовтого масла.

#### Приклад отримання 48

(5s, 8s)-4-Хлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофталазин-1-карбонітрил (730 мг) суспендують в 1,4-діоксані (12 мл), додають 3-хлораніліну (1,27 г) і 4М розчин гідрохлориду/діоксану (0,83 мл), потім залишають взаємодіяти протягом години при 150 °С при опроміненні мікрохвилями. Після охолодження реакційного розчину додають етилацетат і водний розчин гідрохлориду натрію для проведення розділення рідин. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і потім сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією, і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з

отриманням 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофталазин-1-карбонітрилу (550 мг) у вигляді блідо-коричневого порошку.

Приклад отримання 49

5 Суміш 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофталазин-1-карбонітрилу (649 мг), 1,4-діоксану (3 мл) і 5М водного розчину гідроксиду натрію (2,1 мл) нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 8 годин з подальшим охолодженням до кімнатної температури. Додають етилацетат і воду і рН доводять до 2 додаванням 6М хлористоводневої кислоти з подальшим рідинним розділенням. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і потім сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. 10 Потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофталазин-1-карбонової кислоти (140 мг) у вигляді блідо-коричневого порошку.

Приклад отримання 50

15 Суміш етил 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (2,75 г), етанолу (25 мл) і водного розчину гідроксиду натрію (15 % маси, 17 мл) перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, залишок розчиняють у воді і додають 1М хлористоводневу кислоту до рН 1. Отримані тверді речовини збирають фільтрацією і сушать з отриманням 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбонової кислоти (2,35 г) у вигляді білої твердої речовини. 20

Приклад отримання 51

25 Суміш 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбонової кислоти (2,49 г), (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексанолу (1,95 г), гідрохлориду N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду (2,61 г), N, N-диметиламінопіридину (1,66 г) і дихлорметану (25 мл) перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі. До реакційного розчину додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (3,9 г) у вигляді безбарвного масла. (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилат (4,22 г) у вигляді суміші діастереомерів очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-толуол) з отриманням низько полярного діастереомера (1,53 г) (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату у вигляді безбарвного масла. 30 35

Приклад отримання 52

40 Йодид натрію (784 мг) і хлорид триметилсилілу (635 мкл) додають до суміші низько полярного діастереомера (1,53 г) (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату і ацетонітрилу (30 мл) з подальшим перемішуванням протягом години при 100 °С і охолодженням до кімнатної температури. Потім додають воду, далі екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (1,41 г) у вигляді коричневої твердої речовини. 45

Приклад отримання 53

50 Суміш (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (1,4 г) і оксихлориду фосфору (9 мл) перемішують протягом 1,5 години при 100 °С. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, до залишку додають водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують з отриманням (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (1,47 г) у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад отримання 54

55 Суміш (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (755 мг), 3-хлораніліну (660 мкл) і 1-метил-2-піролідону (4 мл) перемішують протягом 12 годин при 180 °С. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, 60

залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням (1R, 2S, 5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (899 мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад отримання 55

5 Суміш 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбоксилату (890 мг), етанолу (6 мл), тетрагідрофурану (6 мл) і водного розчину гідроксиду натрію (15 % мас., 4 мл) перемішують протягом 5 днів при 60 °С. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, до залишку додають воду з подальшим промиванням сумішшю простого ефіру і гексану. До водного шару додають 1М хлористоводневу кислоту до рН 1, потім екстрагують

10 хлороформом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією і концентрацією з отриманням 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-карбонової кислоти (584 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Приклад отримання 56

15 Йодид натрію і 57 % хлористоводневу кислоту (3,3 мл) додають до 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофалазину (1,15 г) і отриману суміш піддають взаємодії протягом 40 хвилин при 120 °С із застосуванням мікрохвильового реактора. Після охолодження реакційний розчин суспендують у 10 % водному розчині тіосульфату натрію разом з етилацетатом, і нерозчинний матеріал відділяють фільтрацією з целітом. Рідинне розділення проводять і

20 органічний шар промивають насиченим розчином солі і потім сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням (5s, 8s)-1-хлор-4-йод-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофалазину (1,37 г) у вигляді жовтого порошку.

Приклад отримання 57

25 Ціанід міді (I) (754 мг) додають до суміші (5s, 8s)-1-хлор-4-йод-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофалазину (1,35 г) і ацетонітрилу (13 мл) з подальшим перемішуванням протягом 40 хвилин при 160 °С із застосуванням мікрохвильового реактора і охолодженням до кімнатної температури. Потім туди додають етилацетат і воду для розчинення цільової речовини, і нерозчинний матеріал відділяють фільтрацією з целітом. Органічний шар промивають

30 насиченим розчином солі і потім сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Потім розчинник випаровують при зниженому тиску, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: гексан-етилацетат) з отриманням (5s, 8s)-4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофалазин-1-карбонітрилу (750 мг) у вигляді блідо-жовтого порошку.

35 Приклад отримання 58

З 4-бром-1-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохіноліну, отриманого в прикладі отримання 16, необхідні компоненти фракціонують із застосуванням збірника фракцій (колонка: CHIRALPAK AD-H, розмір: 10 см В.Д. × 25 см Д, рухома фаза: 100 % метанол, швидкість потоку: 142 мл/хв., довжина хвилі вимірювання: 280 нм, температура: 25 °С на основі хроматограми визначення на УФ детекторі. Фракції концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі

40 відповідно з отриманням першого піка (приклад отримання 58-1) і другого піка (приклад отримання 58-2) відповідно у вигляді одного енантіомера.

Приклад 1

45 Морфолін (2 мг), гексафторфосфат N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метилен]-N-метилметанамінію (136 мг) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (51 мг) додають до суміші 1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонової кислоти (54 мг) і N, N-диметилформаміду (2 мл) з подальшим перемішуванням протягом 15 годин при 30 °С. Потім додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією.

50 Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат). Отриману тверду речовину розчиняють в хлороформі і додають діізопропіловий ефір при перемішуванні. Отриману тверду речовину збирають фільтрацією, промивають діізопропіловим ефіром і сушать з отриманням N-(3-хлорфеніл)-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-аміну (453 мг) у вигляді білої твердої

55 речовини.

Приклад 2

60 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (9 мг), трет-бутоксид натрію (35 мг) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (3 мг) додають до суміші 4-бром-1-(морфолін-4-ілсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну (65 мг), 3-хлораніліну (23 мкл) і толуолу (3 мл) з подальшим перемішуванням протягом 16 годин при 100 °С в атмосфері аргону. До реакційного

розчину додають насичений розчин солі, нерозчинний матеріал відділяють фільтрацією і потім фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і отриманий залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) і потім промивають діізопропіловим ефіром з отриманням N-(3-хлорфеніл)-1-(морфолін-4-ілсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-аміну (23 мг) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад 3

3-Хлорпербензойну кислоту (102 мг) додають до суміші {4-[(3-хлорфеніл)сульфаніл]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (84 мг) і дихлорметану (3 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням протягом 4 годин. До реакційного розчину додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію з подальшим екстрагуванням хлороформом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) і потім перекристалізують з етилацетату-діізопропілового ефіру з отриманням {4-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (69 мг) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад 4

Морфолін (19 мг), гексафторфосфат N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метилен]-N-метилметанамінію (113 мг) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (48 мг) додають до суміші 1-(циклооктиламіно)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонової кислоти (45 мг) і N, N-диметилформаміду (1 мл) з подальшим перемішуванням протягом 15 годин при кімнатній температурі. Потім додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат). Отриману тверду речовину розчиняють в етанолі (2 мл) і додають 4М розчин гідрохлориду/діоксану (1 мл) з подальшим нагріванням протягом 30 хвилин при 70 °С. Потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в змішаному розчині, що включає етилацетат і метанол, і додають діізопропіловий ефір при перемішуванні. Отриману тверду речовину збирають фільтрацією, промивають діізопропіловим ефіром і сушать з отриманням моногідрохлориду [1-(циклооктиламіно)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-іл](морфолін-4-іл)метанону (31 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 5

{4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-1-іл)метанон (120 мг) у вигляді рацемічної суміші розділяють CHIRALPAK AD-H (0,46 см В.Д. ×25 см Д, гексан-етанол-діетиламін) з отриманням низько полярного енантіомера і високо полярного енантіомера. Отримані два компоненти відповідно розчиняють в метанолі (1 мл), додають 4М розчин гідрохлориду/етилацетату (0,1 мл) і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок перемішують в етилацетаті-етанолі і отриману тверду речовину збирають фільтрацією з отриманням низько полярного енантіомера (54 мг, Приклад 5-1) і високо полярного енантіомера (53 мг, приклад 5-2) моногідрохлориду {4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанону у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад 6

N, N-Діізопропілетиламін (71 мг) додають до суміші 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофалазин-1-карбонової кислоти (120 мг), морфоліну (38 мг), гексафторфосфату 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (166 мг) і N, N-диметилмідазолідинону (5 мл) при кімнатній температурі з подальшим перемішуванням протягом 16 годин при 100 °С в атмосфері азоту і охолодженням до кімнатної температури. Потім додають етилацетат і воду для проведення рідинного розділення. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і потім сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією, і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням {4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етанофалазин-1-іл}(морфолін-4-іл)метанону (15 мг) у вигляді білого-коричневого порошку.

#### Приклад 7

Гексафторфосфат N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метилен]-N-метилметанамінію (397 мг) додають до суміші 4-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-карбонової кислоти (300 мг), діоксиду тіоморфоліну (167 мг), діізопропілетиламіну (405 мкл) і N, N-диметилформаміду (12 мл) при охолодженні на льоду з

подальшим перемішуванням протягом 15 годин при кімнатній температурі. До реакційного розчину додають воду, і екстрагування проводять етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом магнію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: гексан-етилацетат). Отриману рацемічну суміш розділяють

5 CHIRALPAK AD-H (0,46 см В.Д. ×25 см Д, гексан-етанол-діетиламін) з отриманням низько полярного енантіомера і високо полярного енантіомера. Отримані два компоненти відповідно розчиняють в метанолі (1 мл), додають 4М розчин хлористоводневої кислоти/етилацетату (0,1 мл) і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок перемішують в етилацетаті-

10 етанолі, і отриману тверду речовину збирають фільтрацією з отриманням низько полярного енантіомера (107 мг, приклад 7-1) і високо полярного енантіомера (156 мг, приклад 7-2) моногідрохлориду {4-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанону у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад 8

15 Водний розчин гідроксиду натрію (15 % мас., 3 мл) додають до суміші етил 1-[(3-ацетоксіадамтан-1-іл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (250 мг), етанолу (3 мл) і тетрагідрофурану (2 мл), і отриману суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі і протягом 24 годин при 40 °С. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, до залишку додають воду і залишок промивають простим ефіром. До водного шару

20 додають 1М хлористоводневу кислоту до рН 1, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують. До отриманої жовтої твердої речовини додають N, N-диметилформамід (4,3 мл), діоксид тіоморфоліну (127 мг), 1H-бензотриазол-1-ол (101 мг) і гідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду (144 мг) і отриману суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. До реакційного розчину додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий

25 фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат). Отриману тверду речовину розчиняють в етилацетаті (2 мл) і додають 4М розчин гідрохлориду/діоксану (0,2 мл). Отриману суміш перемішують протягом години при кімнатній температурі, і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок суспендують в змішаному розчині, що включає етилацетат і гексан, тверду речовину збирають фільтрацією і сушать з отриманням моногідрохлориду (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){1-[(3-гідроксіадамтан-1-іл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-іл}метанону (66 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

30

35

#### Приклад 9

Хлорид метансульфонілу (22 мкл) додають до суміші {4-[(3,5-дифторадамтан-1-іл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанолу (67 мг), триетиламіну (80 мкл) і етилацетату (3 мл) при охолодженні на льоду з подальшим перемішуванням протягом години. До реакційної суміші додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Залишок розчиняють в N, N-диметилформаміді (3 мл), додають карбонат калію (80 мг) і діоксид тіоморфоліну (52 мг) при кімнатній температурі з подальшим перемішуванням протягом ночі. До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним сульфатом натрію з подальшою фільтрацією. Отриманий фільтрат концентрують, і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан-етилацетат) з отриманням N-(3,5-дифторадамтан-1-іл)-1-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-аміну (3,5 мг) у вигляді білої твердої речовини.

40

45

50 Сполуки, показані в таблицях нижче, отримують по методиках прикладів отримання і прикладів, описаних вище.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу отримані методом, описаним в представлених вище прикладах, або подібними методами, також можуть бути отримані у вигляді кристалів, при бажанні, кристалізацією, відомою фахівцеві в даній галузі техніки.

55 Наприклад, сполуку з Пр. 120-2, описану в таблиці 70, отримують у вигляді білих кристалів (63 мг) способом, в якому білу тверду речовину (75 мг), отриману методом з прикладу 4, суспендують в суміші (2 мл), що включає ацетон і воду (20:1), і отриману суміш перемішують протягом 48 годин при кімнатній температурі, збирають фільтрацією, промивають ацетоном і потім сушать протягом 12 годин при кімнатній температурі при зниженому тиску.

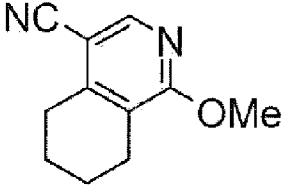
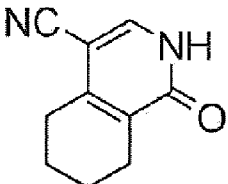
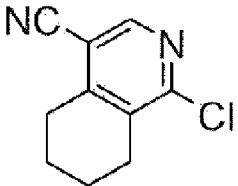
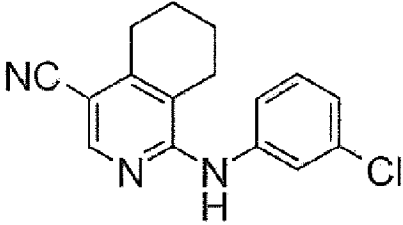
Сполуки з прикладів 10, 16, 30, 36, 52, 98, 101, 112, 117-2, 119-2, 125, 127, 133-2, 138, 164, 165, 167 і 179, показані в представлених нижче таблицях, отримують у вигляді кристалів із застосуванням стадії кристалізації, описаної вище. Для цих кристалів температуру початку екстраполяції вимірюють наступним методом вимірювання із застосуванням диференціальної скануючої калориметрії (ДСК).

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

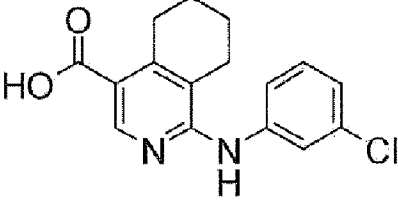
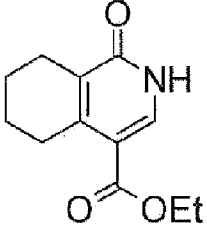
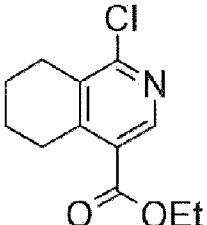
Кристали (3 мг) засипають в спеціальну кювету для зразків з алюмінію, зміну калорій між зразком і посиланням (пустою кюветою для зразків з алюмінію) послідовно вимірюють в атмосфері азоту (50 мл/хв.) з швидкістю підвищення температури 10 °С/хв. в інтервалі вимірювання від кімнатної температури до 300 °С, і результати записують. Крім того, використання інструмента, включаючи обробку даних, основане на способі і порядку, описаному в інструкціях для відповідних інструментів (інструменти: Hi-Res DSC 2910 і DSC Q20 виробництва TA Instruments).

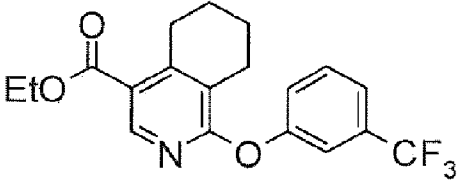
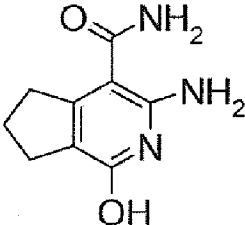
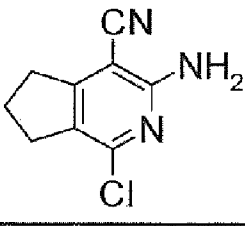
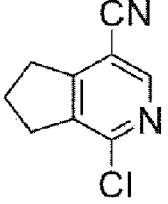
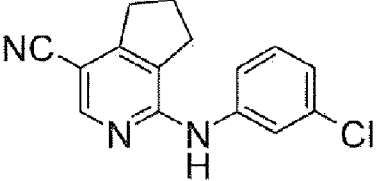
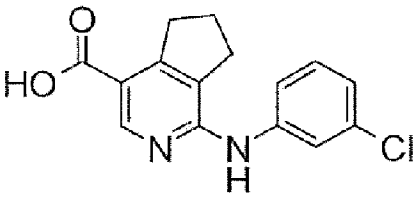
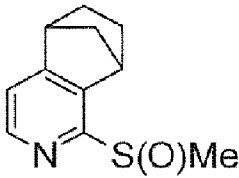
Хімічна структурна формула, спосіб отримання і фізико-хімічні дані сполук з прикладів отримання показані в таблицях 3-60. У таблицях 61-88 показана хімічна структурна формула сполук з прикладів, і в таблицях 9-107 показані способи отримання і фізико-хімічні дані сполук з прикладів.

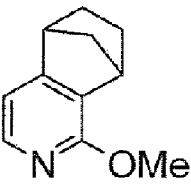
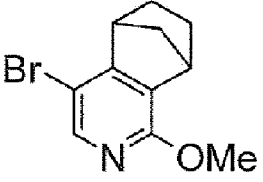
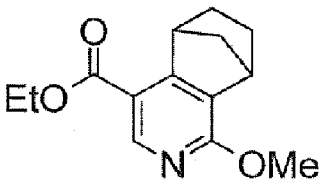
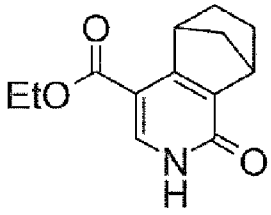
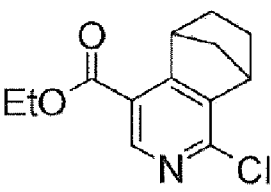
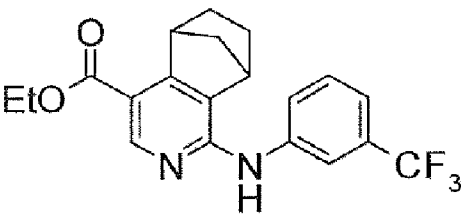
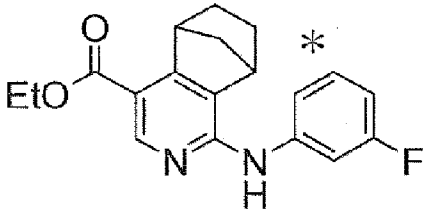
Таблиця 3

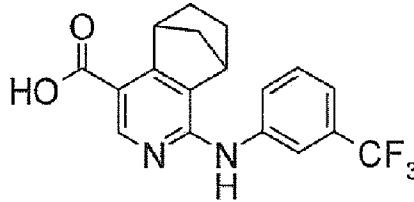
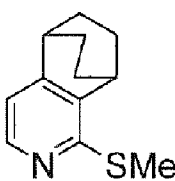
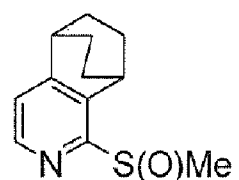
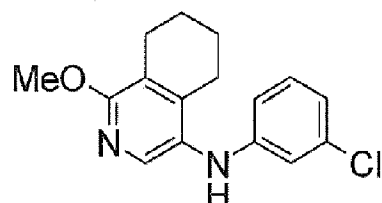
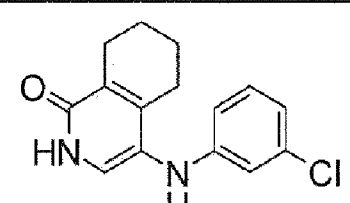
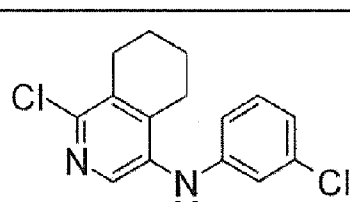
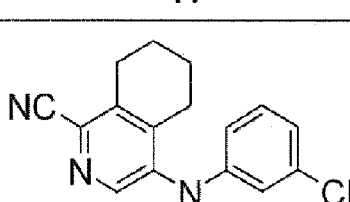
ППр.	ПСин	Структура	Дані
1	1		ESI+:211
2	2		ESI+:197
3	3		ЯМР1: 1,72-1,85 (4H, м), 2,71 (2H, т, J=5,8 Гц), 2,89 (2H, т, J=5,8 Гц), 8,66 (1H, с)
4	4		ESI+:284

Продовження таблиці 3

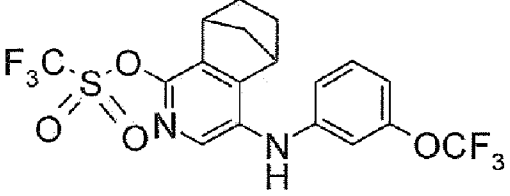
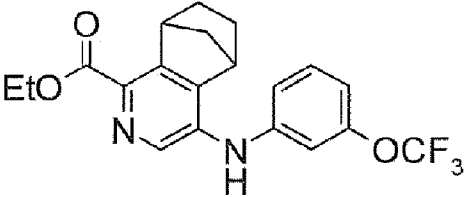
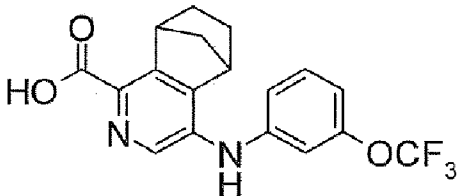
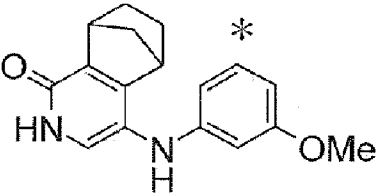
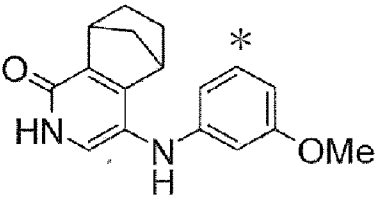
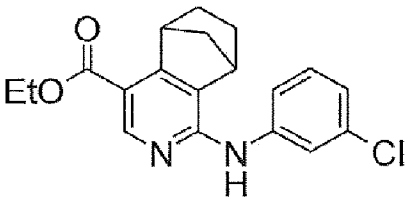
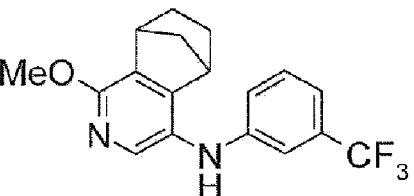
5	5		ESI-:301
6	6		ESI+:222
7	7		ESI+:240

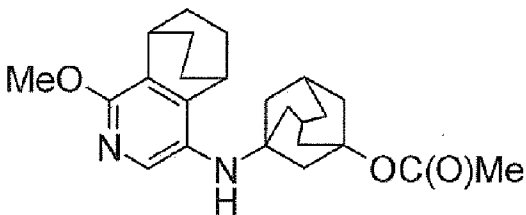
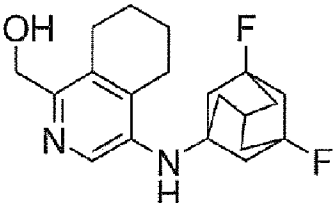
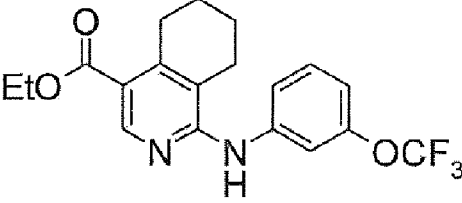
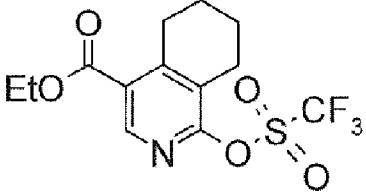
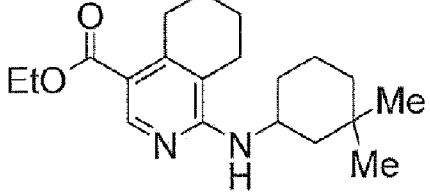
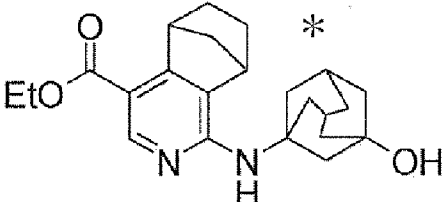
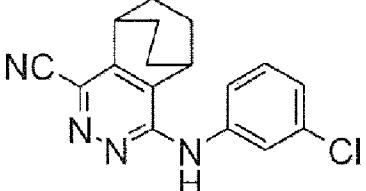
ППр.	ПСин	Структура	Дані
8	8		ESI+:366
9	9		ESI+:194
10	10		ESI:194/196
11	11		ESI+:179/181
12	12		ESI+:270/272
13	13		ESI:289/291
14	14		ESI+:208

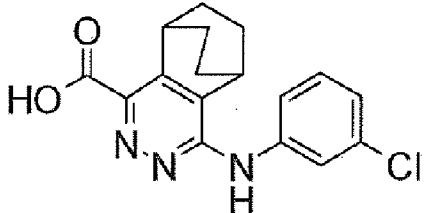
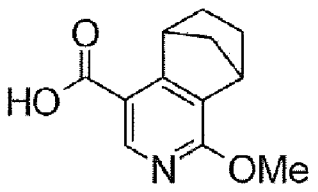
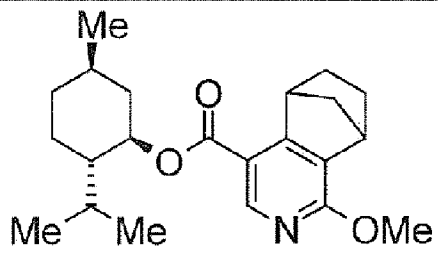
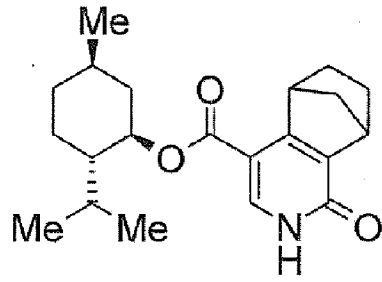
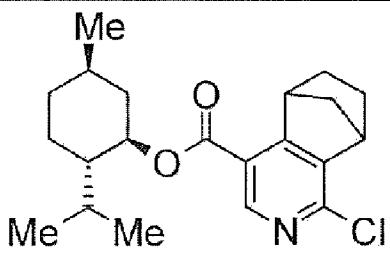
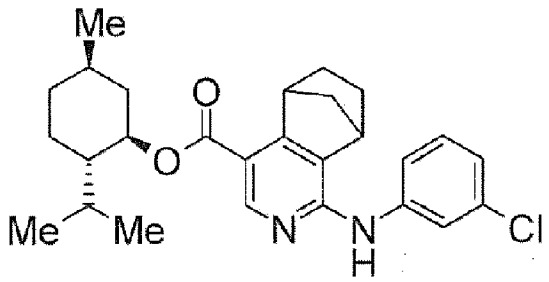
ППр.	ПСин	Структура	Дані
15	15		ESI+:176
16	16		ESI-:254/256
17	17		ESI+:248
18	18		ESI+:234
19	19		ESI+:252
20	20		ESI+:377
21	21		ESI+:327

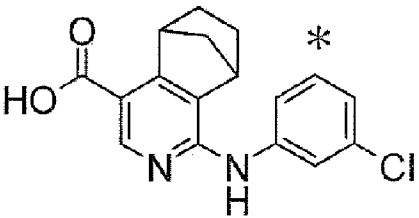
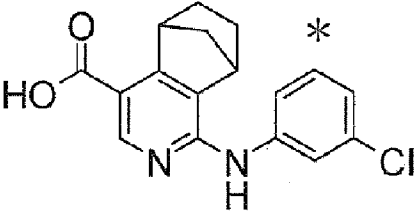
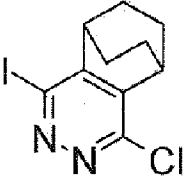
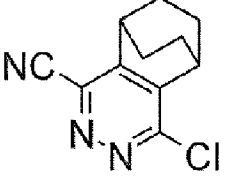
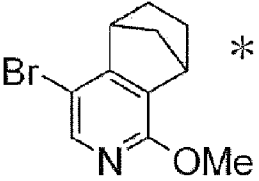
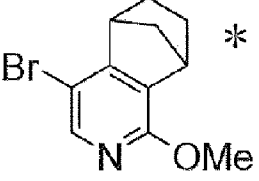
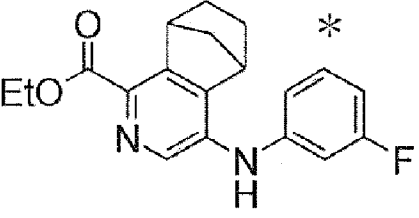
ППр.	ПСин	Структура	Дані
22	22		ESI+:349
23	23		ESI+:206
24	24		ESI+:222
25	25		ESI+:289
26	26		ESI+:275
27	27		ESI+:293
28	28		ESI+:284

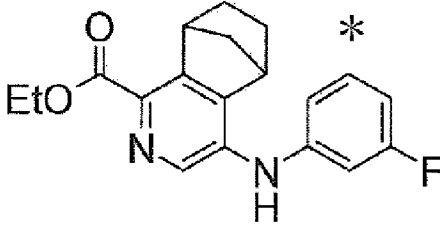
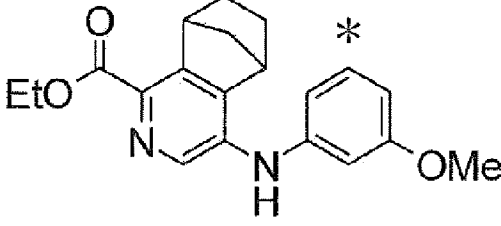
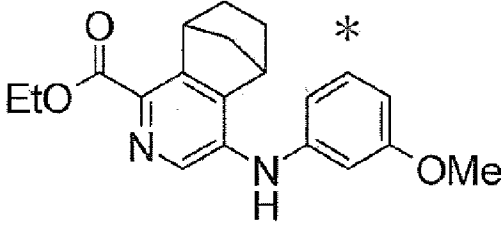
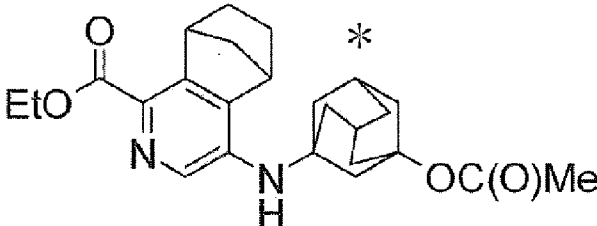
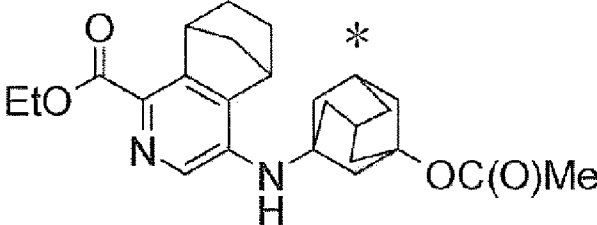
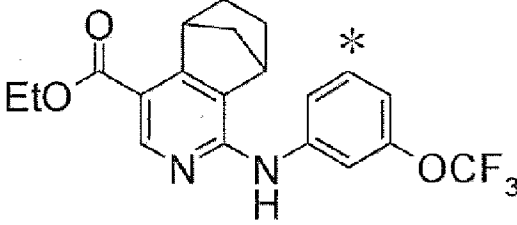
ППр.	ПСин	Структура	Дані
29	29		ESI+:303
30	30		ESI+:324
31	31		ESI+:306
32	32		ESI+:244
33	33		ESI+:361
34	34		ESI+:351
35	35		ESI+:337

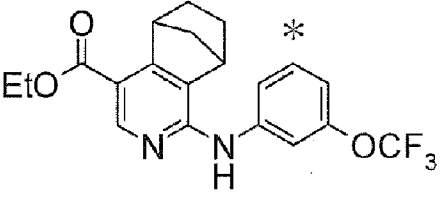
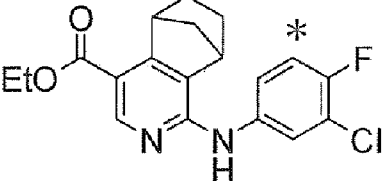
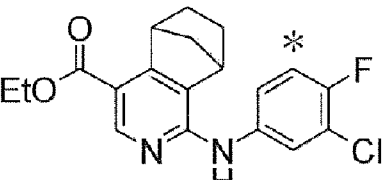
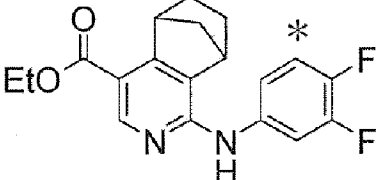
ППр.	ПСин	Структура	Дані
36	36		ESI+:469
37	37		ESI+:393
38	38		ESI+:365
39-1	39		ESI+:283
39-2	39		ESI+:283
40	40		ESI+:343
41	41		ESI+:335

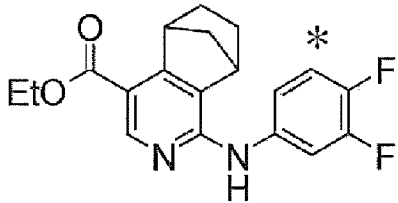
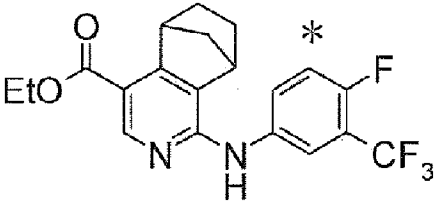
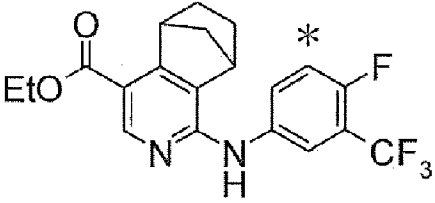
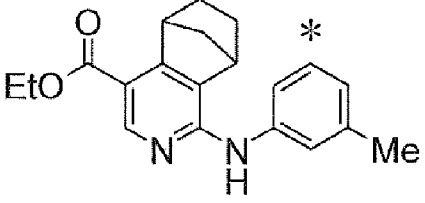
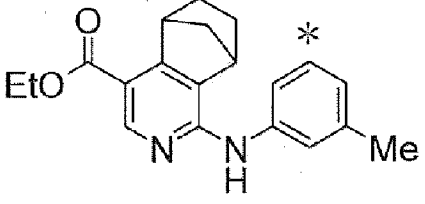
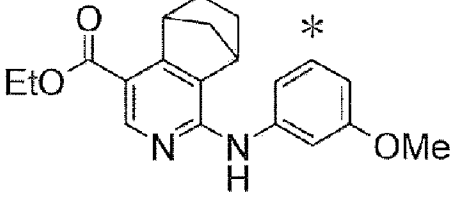
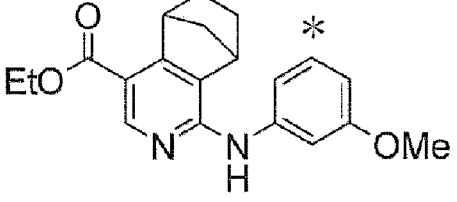
ППр.	ПСин	Структура	Дані
42	42		ESI+:397
43	43		ESI+:349
44	44		ESI+:381
45	45		ESI+:354
46	46		ESI+:331
47	47		ESI+:383
48	48		ESI+:311

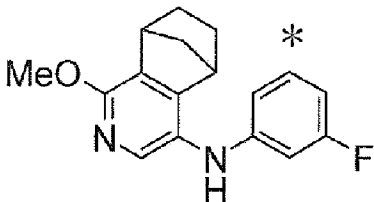
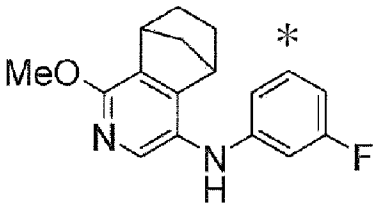
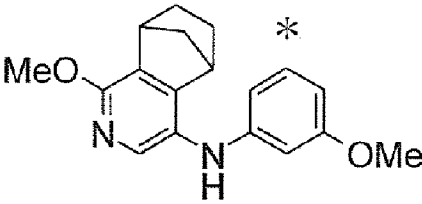
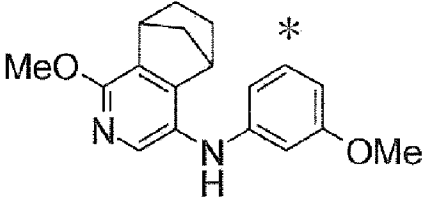
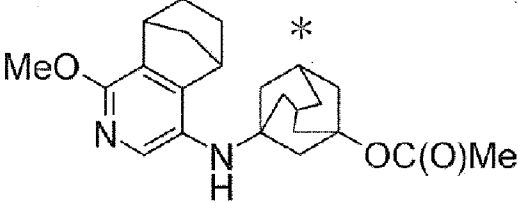
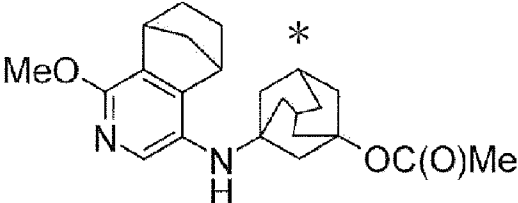
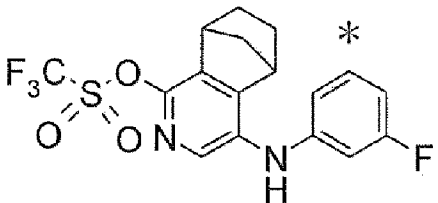
ППр.	ПСин	Структура	Дані
49	49		ESI+:329
50	50		ESI+:220
51	51		ESI+:358
52	52		ESI+:344
53	53		ESI+:362
54	54		ESI+:453

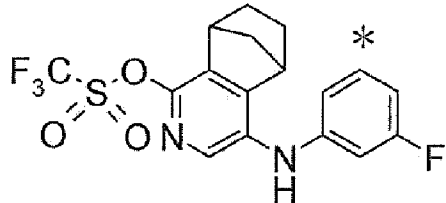
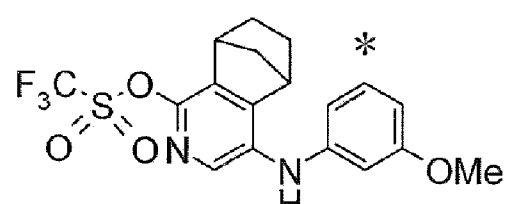
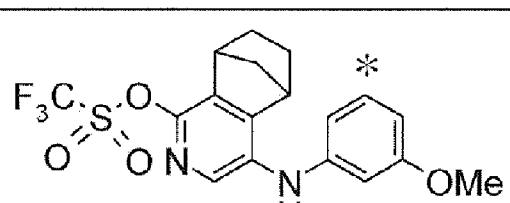
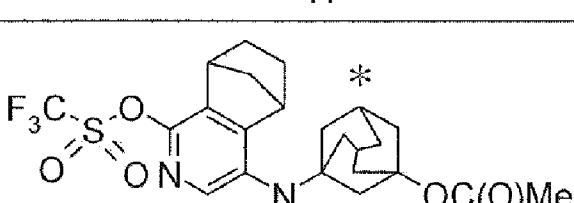
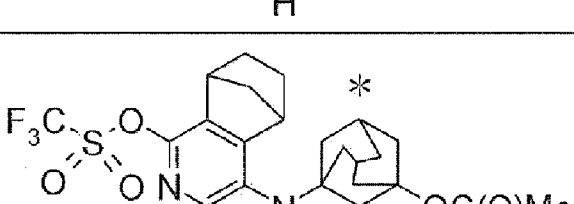
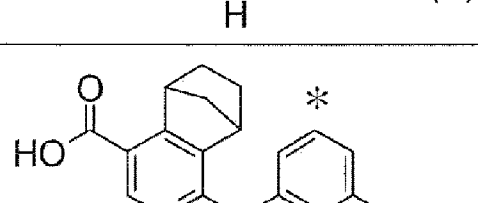
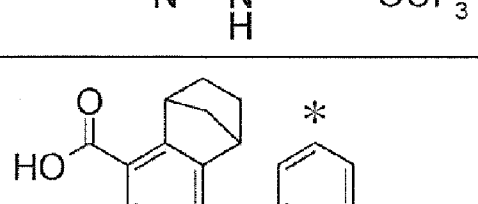
ППр.	ПСин	Структура	Дані
55-1	55		ESI+:315
55-2	22		ESI+:315
56	56		ESI+:320
57	57		ESI+:220
58-1	58		ESI-:254/256 [a]D:-25.8 (c=1.415,EtOH)
58-2	58		ESI-:254/256 [a]D:+26.1 (c=1.265,EtOH)
59-1	37		ESI+:327

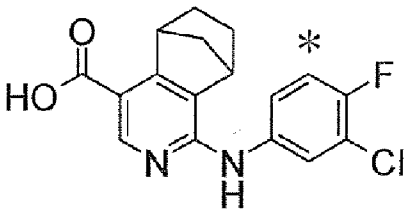
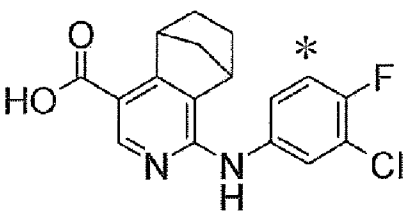
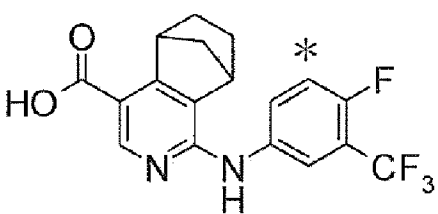
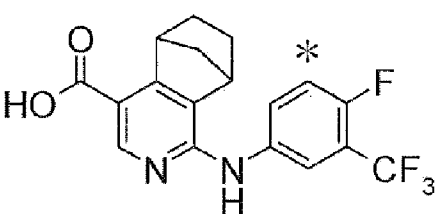
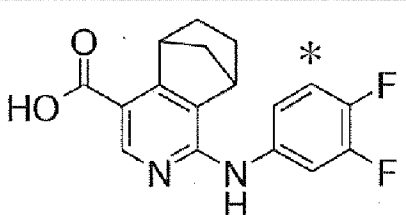
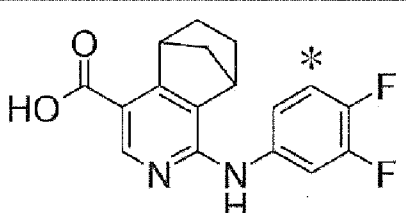
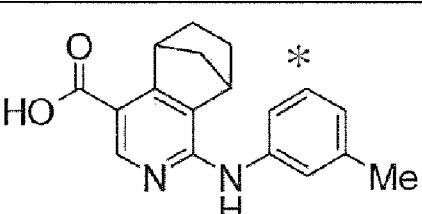
ППр.	ПСин	Структура	Дані
59-2	37		ESI+:327
60-1	37		ESI+:339
60-2	37		ESI+:339
61-1	37		ESI+:425
61-2	37		ESI+:425
62-1	40		ESI+:393

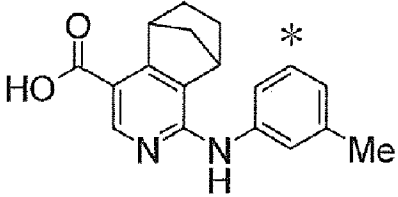
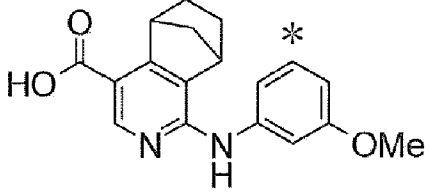
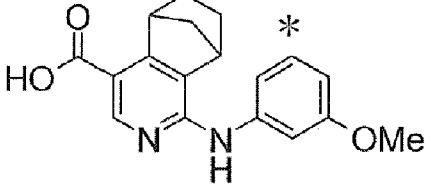
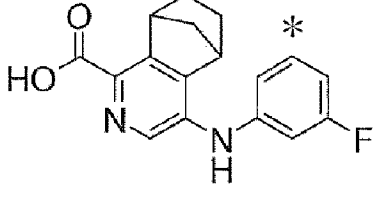
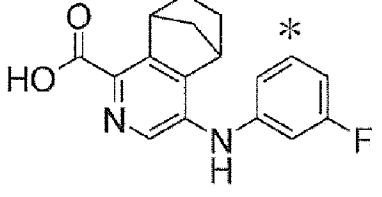
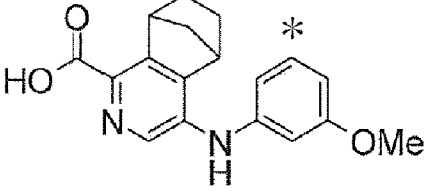
ППр.	ПСин	Структура	Дані
62-2	20		<p>ЯМР1: 1,15-1,27 (2H, м), 1,40 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,57 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,77 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,07 (2H, м), 3,35 (1H, с), 4,23 (1H, с), 4,37 (2H, кв., J=7,0 Гц), 6,46 (1H, с), 7,87 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,31 (1H, дд, J=7,4, 8,2 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,71 (1H, с), 8,72 (1H, с)</p>
63-1	40		ESI+:361
63-2	20		<p>ЯМР1: 1,15-1,25 (2H, м), 1,40 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,56 (1H, д, J=9,1 Гц), 1,75 (1H, д, J=9,1 Гц), 1,91-2,07 (2H, м), 3,31 (1H, с), 4,22 (1H, с), 4,36 (2H, кв., J=7,1 Гц), 6,32 (1H, с), 7,09 (1H, м), 7,39 (1H, м), 7,81 (1H, дд, J=2,6, 6,5 Гц), 8,68 (1H, с)</p>
64-1	40		ESI+:345

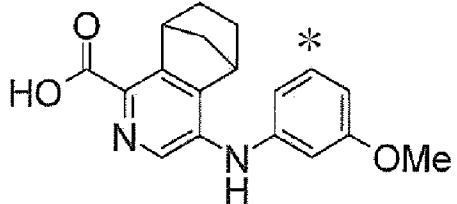
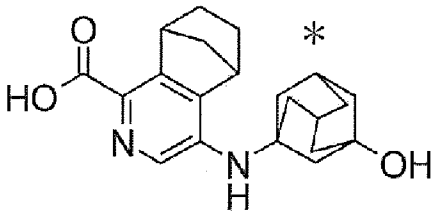
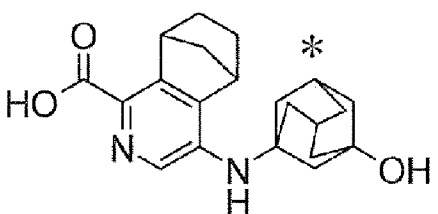
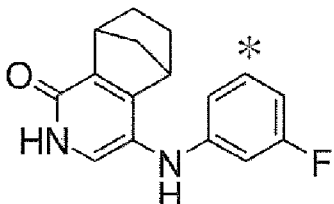
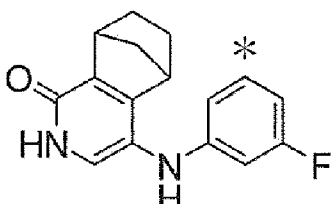
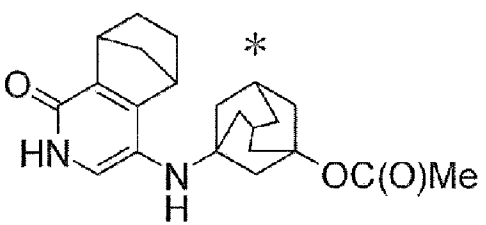
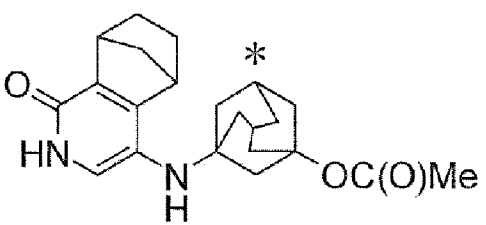
ППр.	ПСин	Структура	Дані
64-2	20		ESI+:345
65-1	40		ESI+:395
65-2	20		ESI+:395
66-1	40		ESI+:323
66-2	20		ESI+:323
67-1	40		ESI+:339
67-2	20		ESI+:339

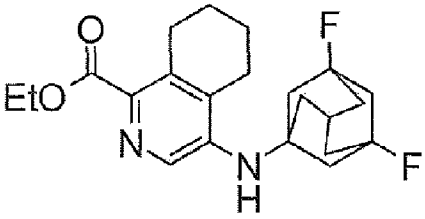
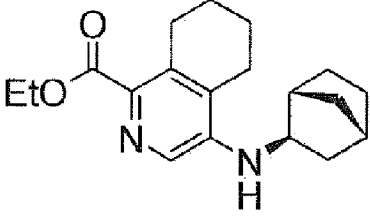
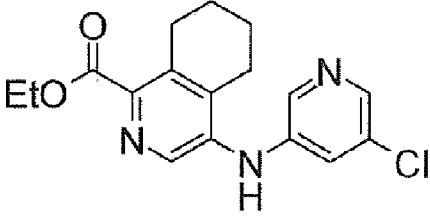
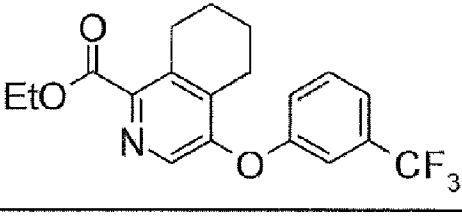
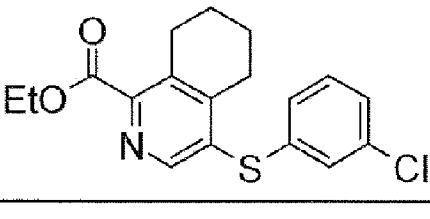
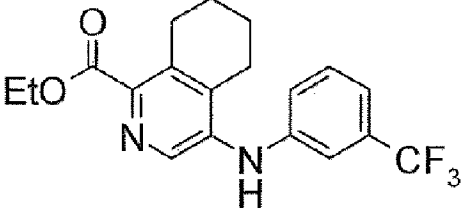
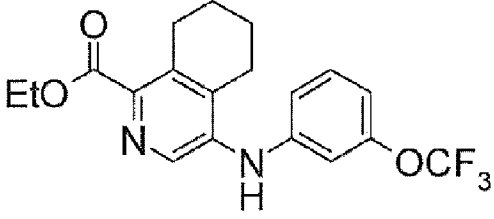
ППр.	ПСин	Структура	Дані
68-1	41		ESI+:285
68-2	41		ESI+:285
69-1	41		ESI+:297
69-2	41		ESI+:297
70-1	42		ESI+:383
70-2	42		ESI+:383
71-1	36		ESI+:403

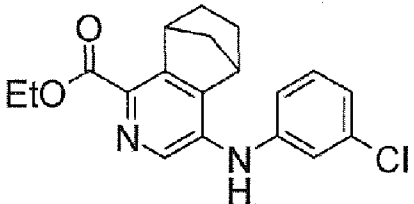
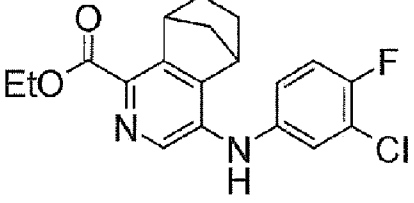
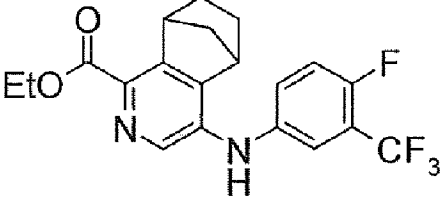
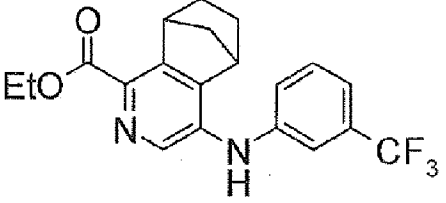
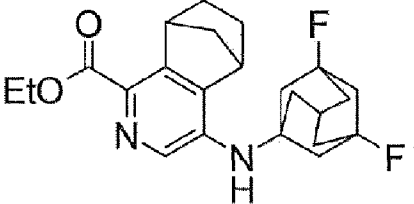
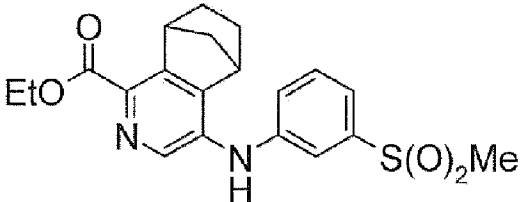
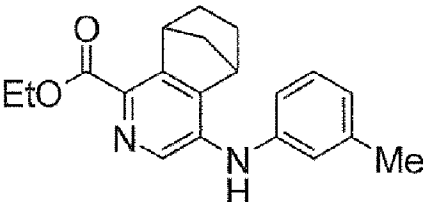
ППр.	ПСин	Структура	Дані
71-2	36		ESI+:403
72-1	36		ESI+:415
72-2	36		ESI+:415
73-1	36		ESI+:501
73-2	36		ESI+:501
74-1	22		ESI+:365
74-2	22		ESI+:365

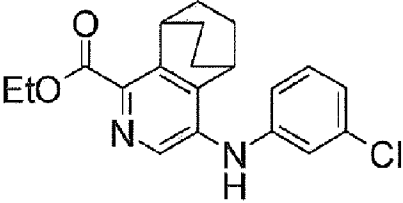
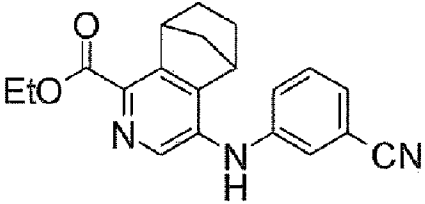
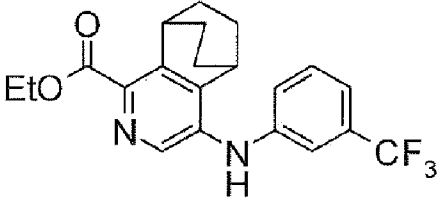
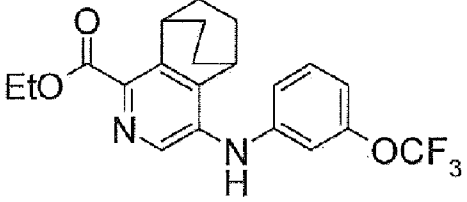
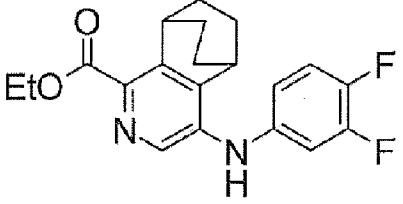
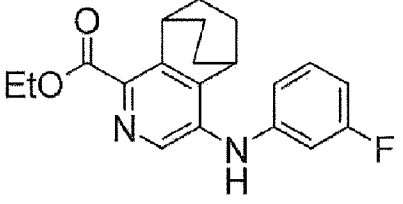
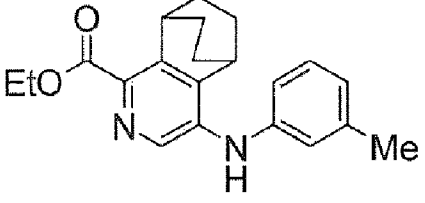
ППр.	ПСин	Структура	Дані
75-1	22		ESI+:333
75-2	22		ESI+:333
76-1	22		ESI+:367
76-2	22		ESI+:367
77-1	22		ESI+:317
77-2	22		ESI+:317
78-1	22		ESI+:295

ППр.	ПСин	Структура	Дані
78-2	22		ESI+:295
79-1	22		ЯМР1: 1,21-1,42 (3H, м), 1,70-1,90 (3H, м), 3,64 (1H, с), 3,78 (3H, с), 4,29 (1H, с), 3,94 (4H, ушир.с), 6,57 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (1H, дд, J=8,1, 8,1 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,44 (1H, с), 8,57 (1H, с), 8,59 (1H, с), 12,58 (1H, ушир.с)
79-2	22		ESI+:311
80-1	38		ESI+:299
80-2	38		ESI+:299
81-1	38		ESI+:311

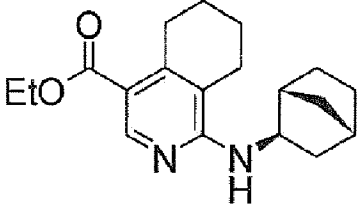
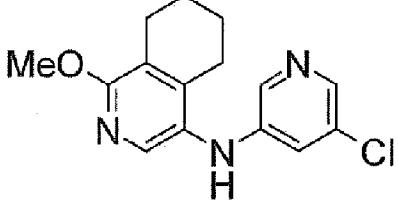
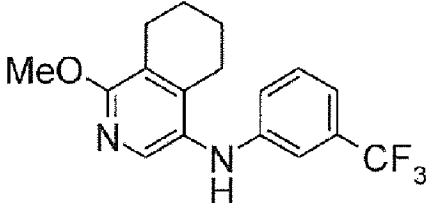
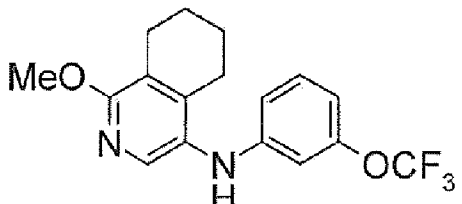
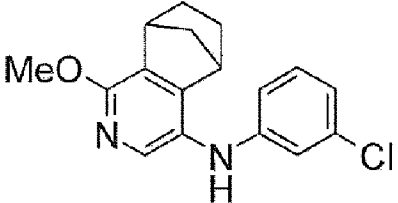
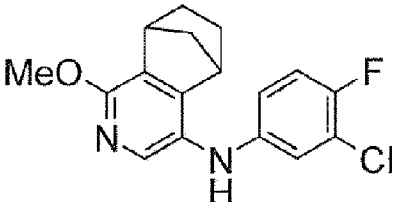
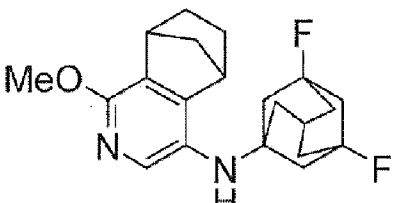
ППр.	ПСин	Структура	Дані
81-2	38		ESI+:311
82-1	38		ESI+:355
82-2	38		ESI+:355
83-1	35		ESI+:271
83-2	35		ESI+:271
84-1	35		ESI+:369
84-2	35		ESI+:369

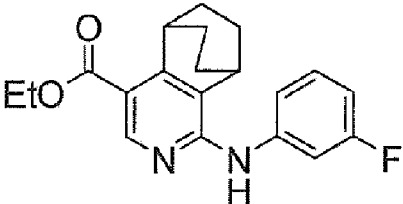
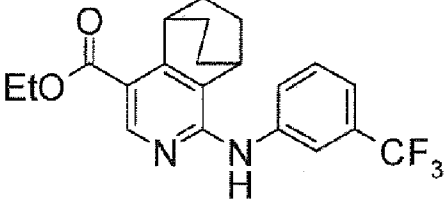
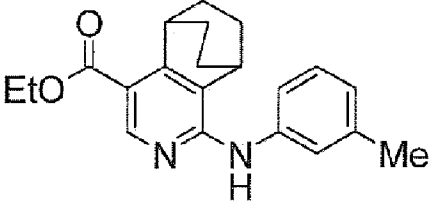
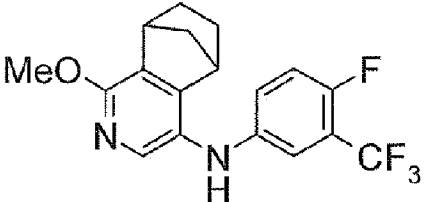
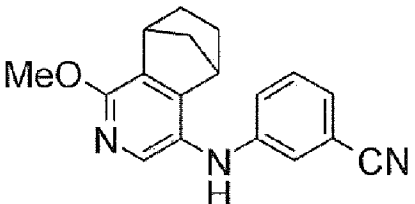
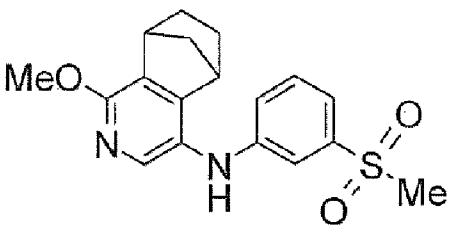
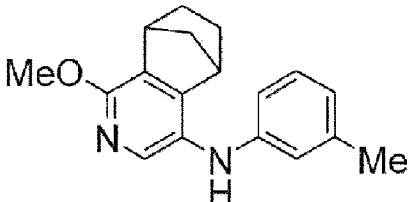
ППр.	ПСин	Структура	Дані
85	37		ESI+:391
86	37		ESI+:315
87	37		ESI+:332
88	37		ESI+:366
89	37		ESI+:348
90	37		ESI+:365
91	37		ESI+:381

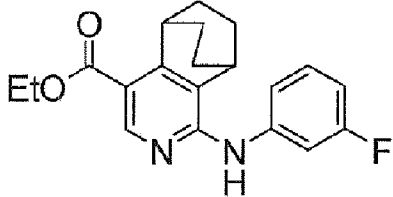
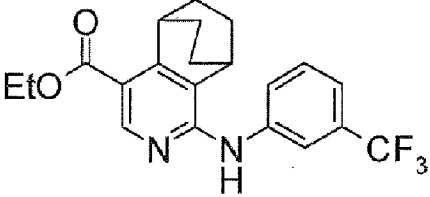
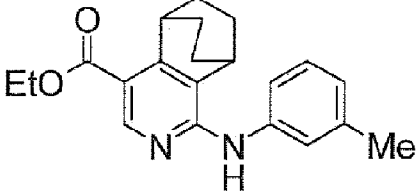
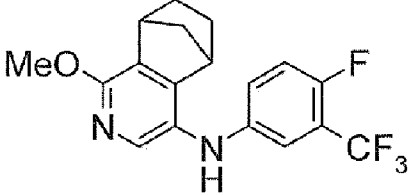
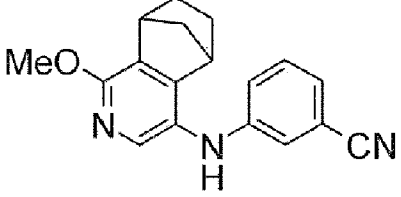
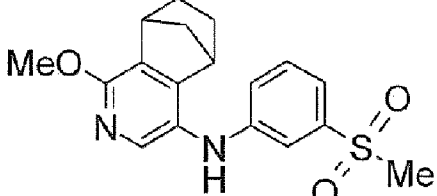
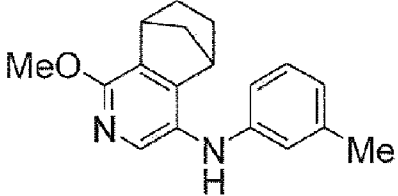
ППр.	ПСин	Структура	Дані
92	37		ESI+:343
93	37		ESI+:361/363
94	37		ESI+:395
95	37		ESI+:377
96	37		ESI+:403
97	37		ESI+:387
98	37		ESI+:323

ППр.	ПСин	Структура	Дані
99	37		ESI+:357
100	37		ESI+:334
101	37		ESI+:391
102	37		ESI+:407
103	37		ESI+:359
104	37		ESI+:341
105	37		ESI+:337

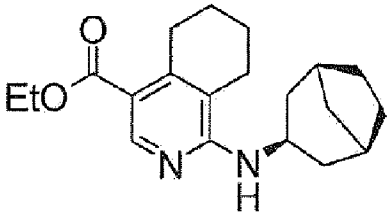
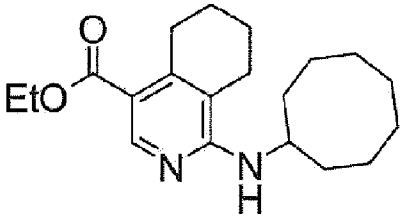
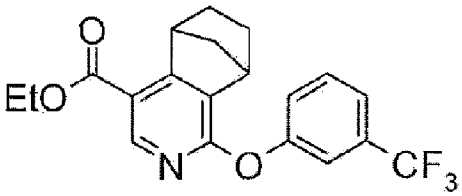
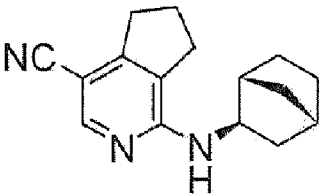
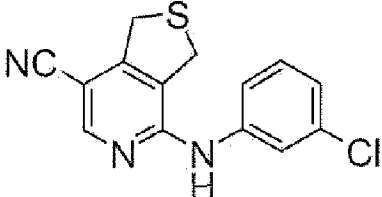
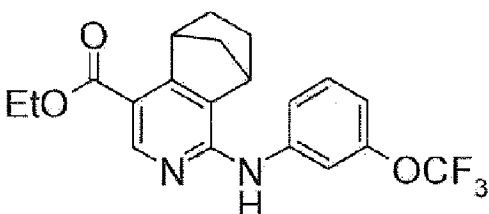
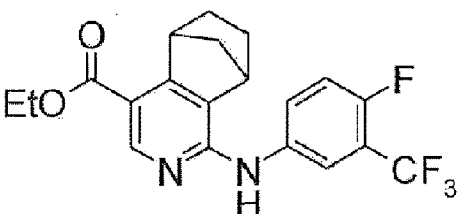
ППр.	ПСин	Структура	Дані
106	37		ESI+:417
107	37		ESI+:409
108	37		ESI+:353
109	37		ESI+:345
110	37		ESI+:345
111	37		ESI+:439
112	25		ESI+:391

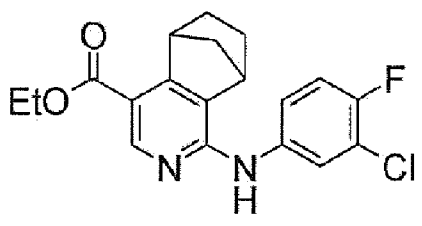
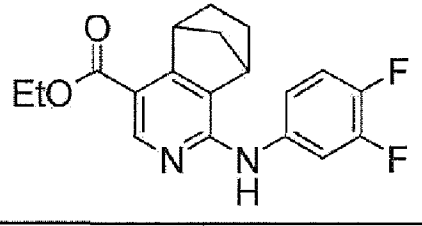
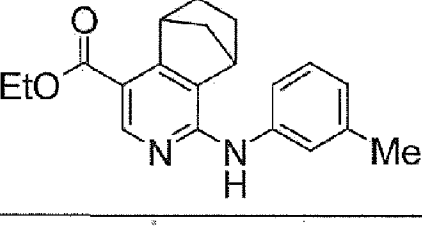
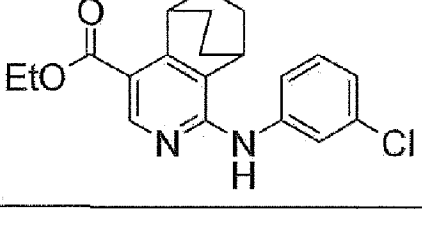
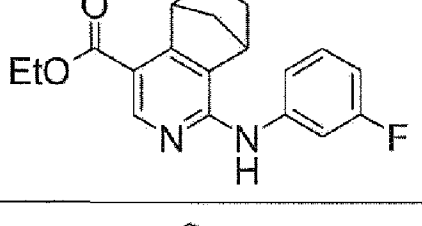
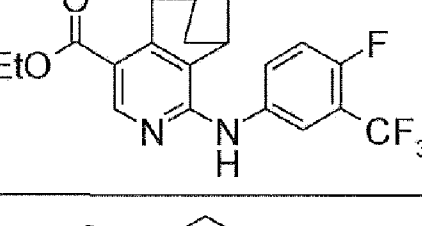
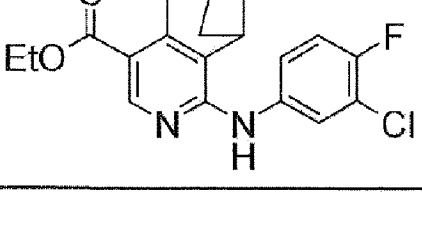
ППр.	ПСин	Структура	Дані
113	25		ESI+:315
114	25		ESI+:290
115	25		ESI+:323
116	25		ESI+:339
117	34		ESI+:301
118	34		ESI+:319/321
119	34		ESI+:361

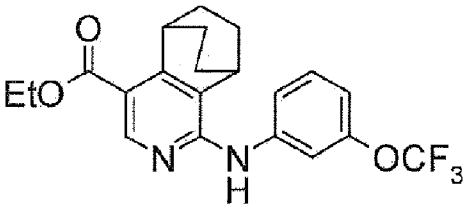
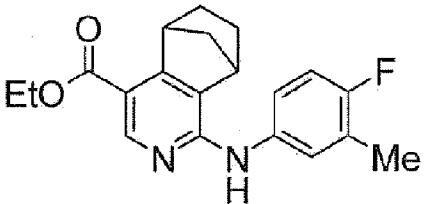
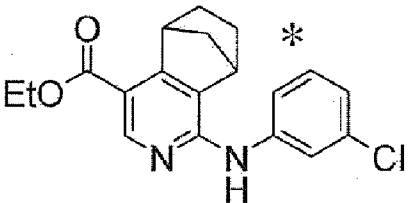
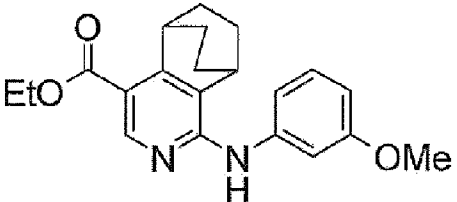
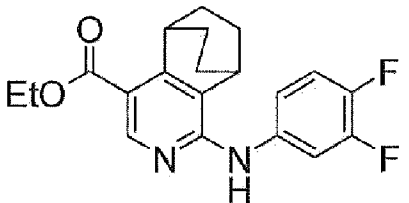
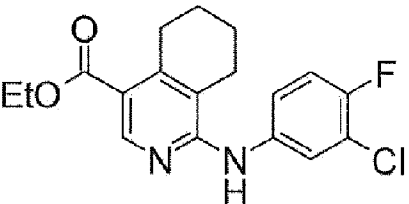
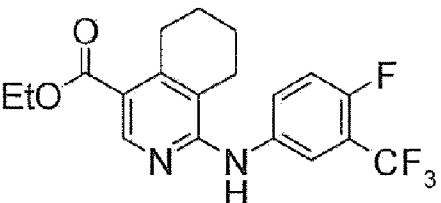
ППр.	ПСин	Структура	Дані
120	40		ESI+:341
121	40		ESI+:391
122	40		ESI+:337
123	41		ESI+:353
124	41		ESI+:292
125	41		ESI+:345
126	41		ESI+:281

ППр.	ПСин	Структура	Дані
120	40		ESI+:341
121	40		ESI+:391
122	40		ESI+:337
123	41		ESI+:353
124	41		ESI+:292
125	41		ESI+:345
126	41		ESI+:281

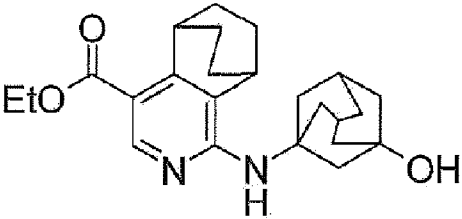
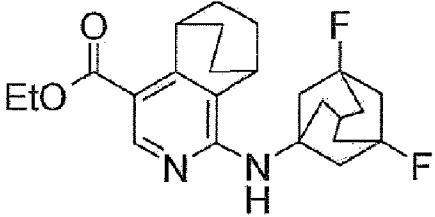
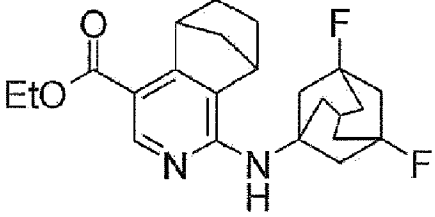
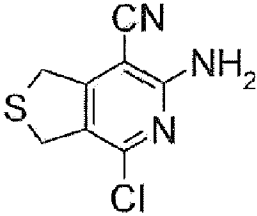
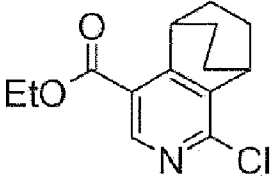
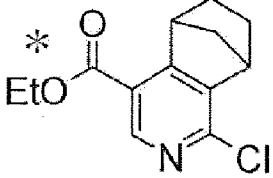
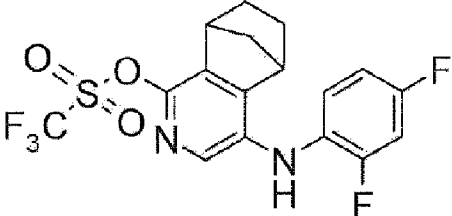
ППр.	ПСин	Структура	Дані
134	41		ESI+:375
135	41		ESI+:367
136	41		ESI+:303
137	41		ESI+:303
138	42		ESI+:273
139	41		ESI+:311
140	42		ESI+:349

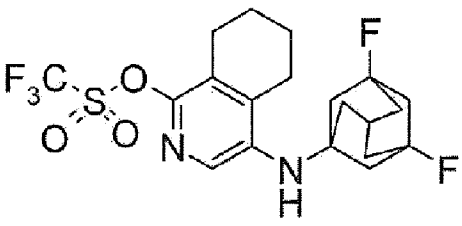
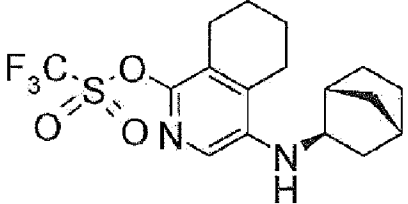
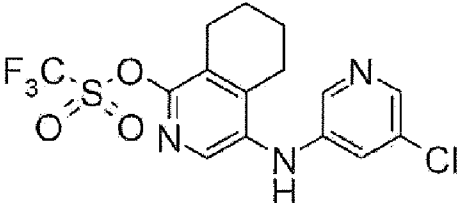
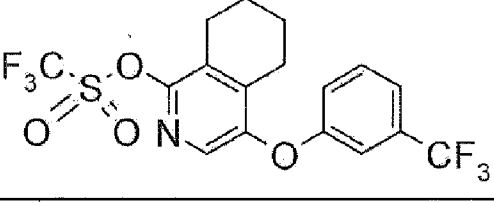
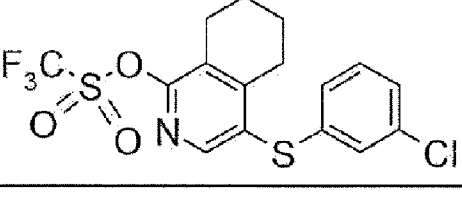
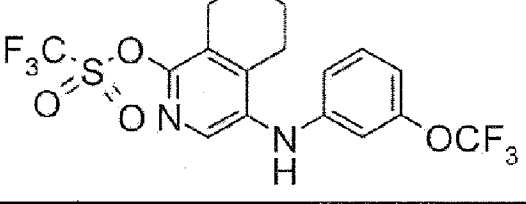
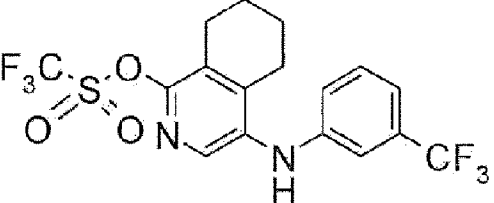
ППр.	ПСин	Структура	Дані
141	4		ESI+:329
142	4		ESI+:331
143	8		ESI+:378
144	12		ESI+:254
145	12		ESI+:288/290
146	20		ESI+:393
147	20		ESI+:395

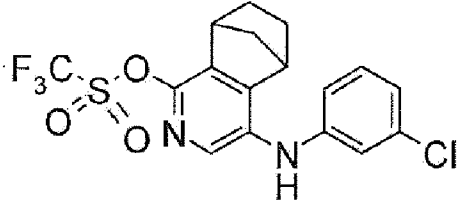
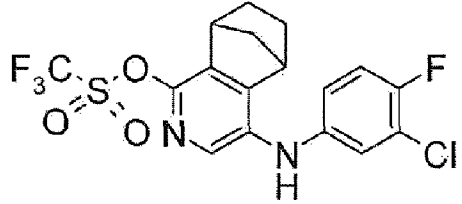
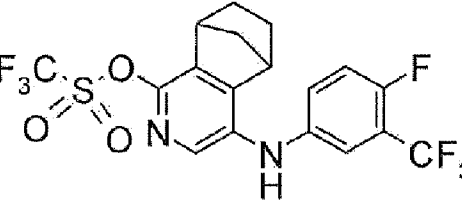
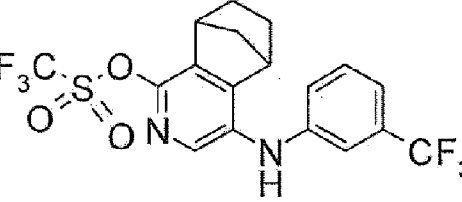
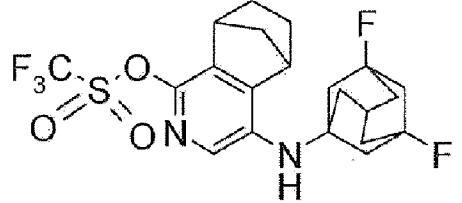
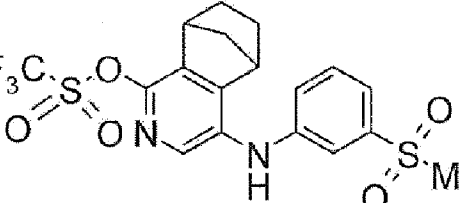
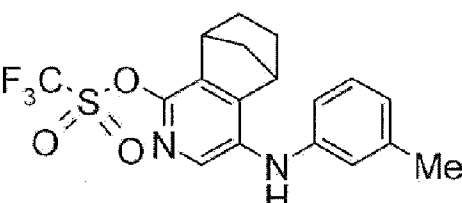
ППр.	ПСин	Структура	Дані
148	20		ESI+:361
149	20		ESI+:345
150	20		ESI+:323
151	20		ESI+:357
152	20		ESI+:327
153	20		ESI+:409
154	20		ESI+:375

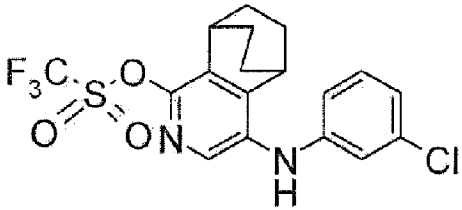
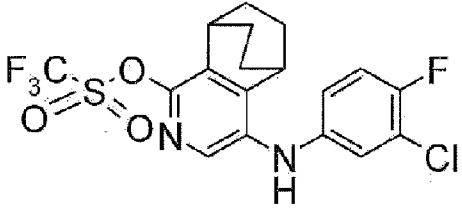
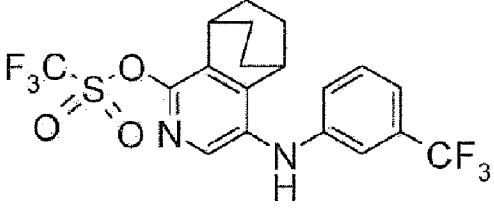
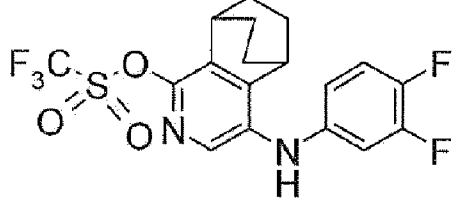
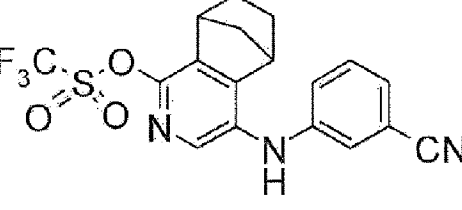
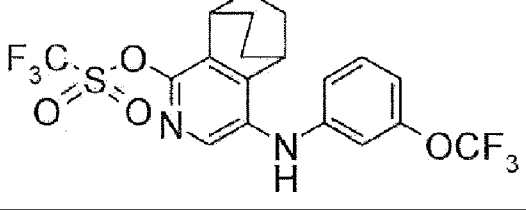
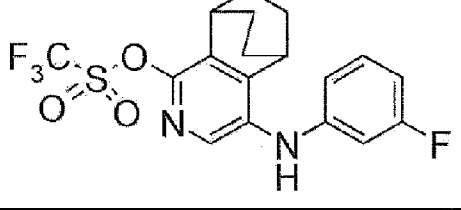
ППр.	ПСин	Структура	Дані
155	20		ESI+:407
156	20		ESI+:341
157	20		ESI+:343
158	20		ESI+:353
159	20		ESI+:359
160	44		ESI+:349
161	44		ESI+:383

ППр.	ПСин	Структура	Дані
162	46		ESI+:413
163	46		ESI+:345
164	46		ESI+:343
165	46		ESI+:345
166	46		ESI+:327
167	46		ESI+:315
168	46		ESI+:383

ППр.	ПСин	Структура	Дані
169	46		ESI+:397
170	46		ESI+:417
171	46		ESI+:403
172	10		ESI:212/214
173	19		ESI+:266
174	19		ESI+:252
175	36		ESI+:421

ППр.	ПСин	Структура	Дані
176	36		ESI+:467
177	36		ESI+:391
178	36		ESI+:408
179	36		ESI+:442
180	36		ESI+:424
181	36		ESI+:457
182	36		ESI+:441

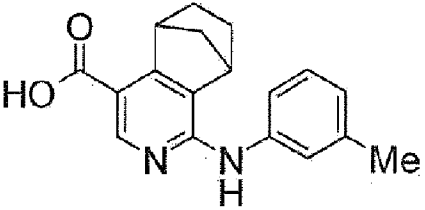
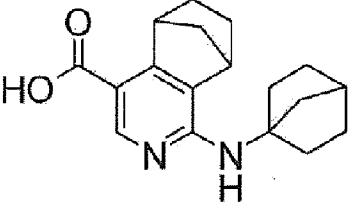
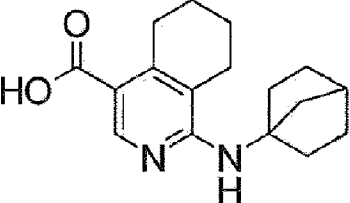
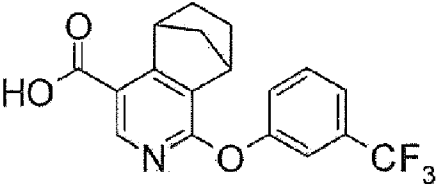
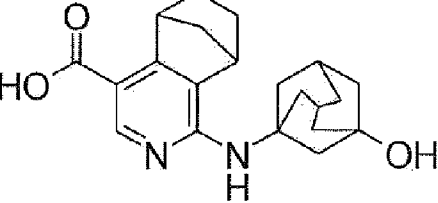
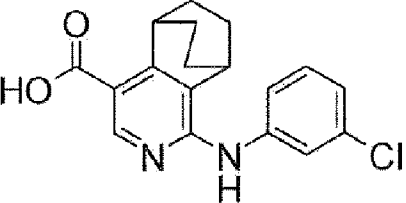
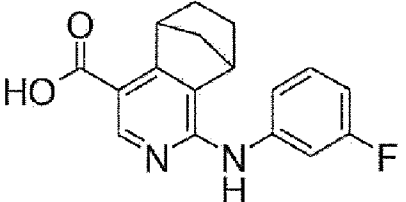
ППр.	ПСин	Структура	Дані
183	36		ESI+:419
184	36		ESI+:437/439
185	36		ESI+:471
186	36		ESI+:453
187	36		ESI+:479
188	36		ESI+:463
189	36		ESI+:399

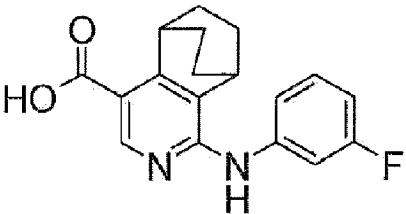
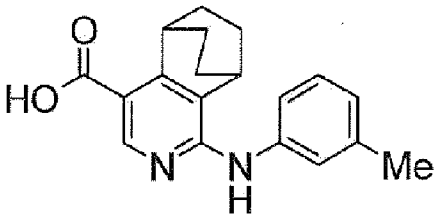
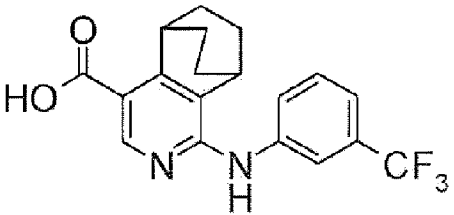
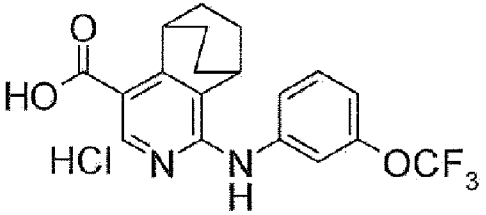
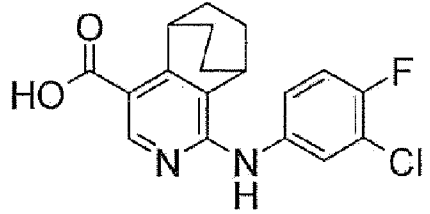
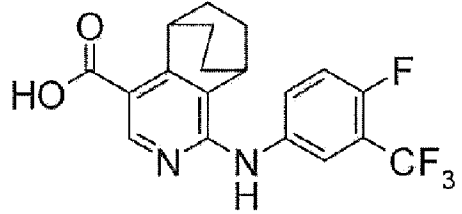
ППр.	ПСин	Структура	Дані
190	36		ESI+:433
191	36		ESI+:451/453
192	36		ESI+:467
193	36		ESI+:435
194	36		ESI+:410
195	36		ESI+:483
196	36		ESI+:417

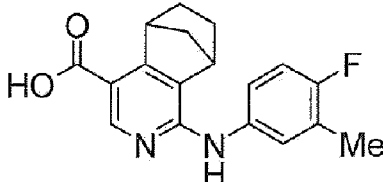
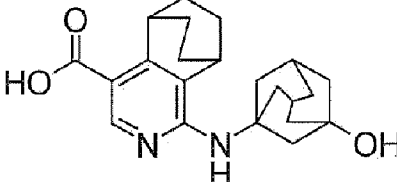
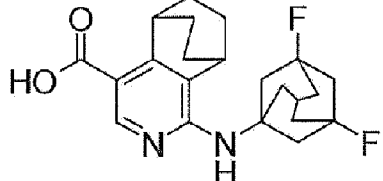
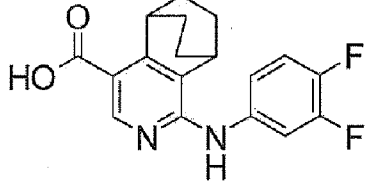
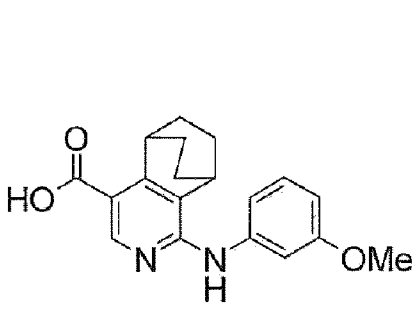
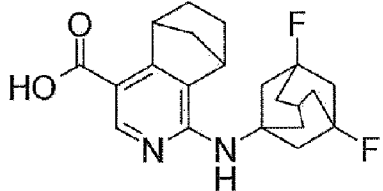
ППр.	ПСин	Структура	Дані
197	36		ESI+:413
198	36		ESI+:493
199	36		ESI+:485
200	36		ESI+:515
201	13		ESI:307/309
202	13		ESI:273
203	36		ESI+:421

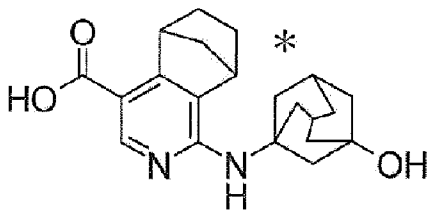
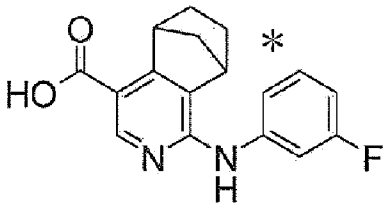
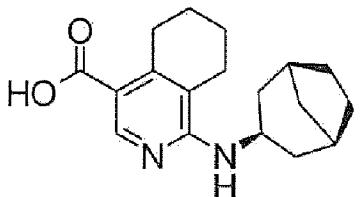
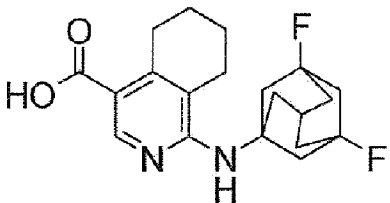
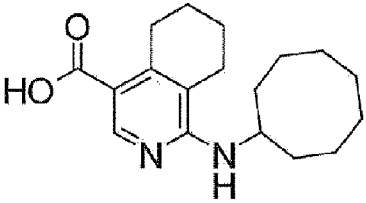
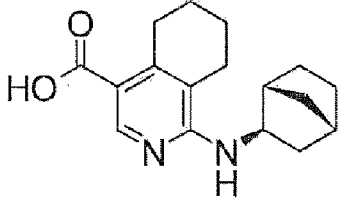
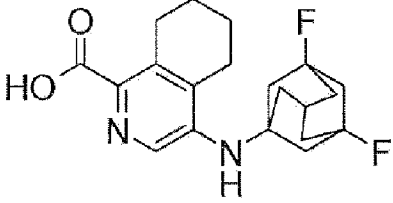
ППр.	ПСин	Структура	Дані
204	36		ESI+:429
205	22		ESI+:353
206	22		ESI+:353
207	22		ESI+:319
208	22		ESI+:303
209	22		ESI+:317
210	22		ESI+:315

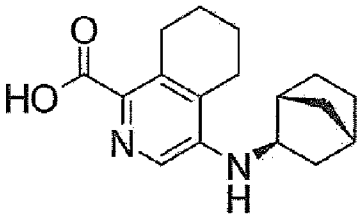
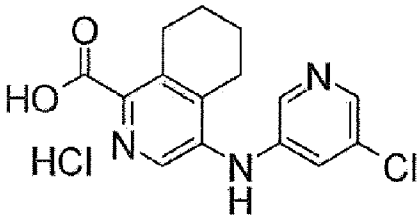
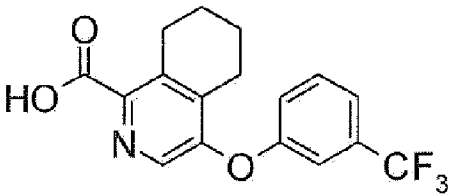
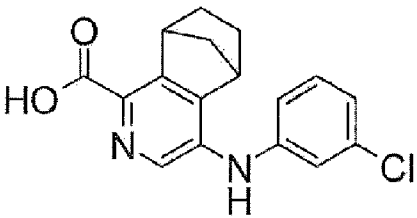
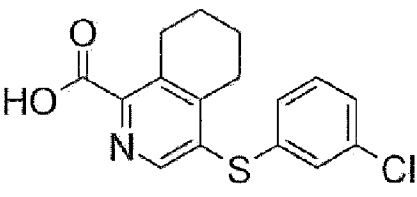
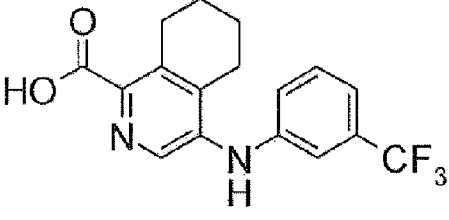
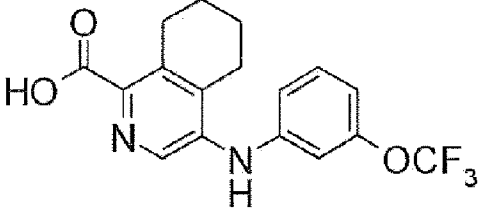
ППр.	ПСин	Структура	Дані
211	22		ESI+:338
212	22		ESI+:315
213	22		ESI+:367
214	22		ESI+:365
215	22		ESI+:333
216	22		ESI+:317
217	22		ESI+:317

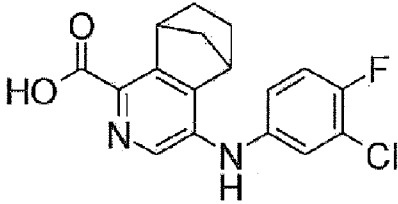
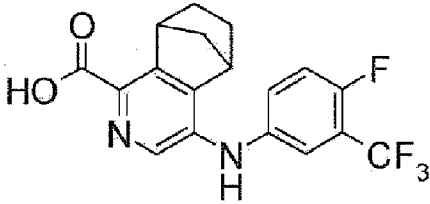
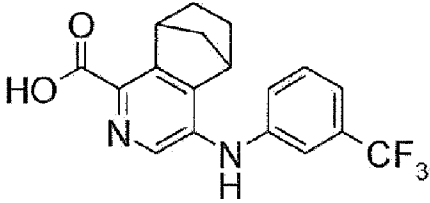
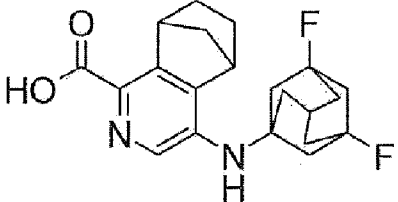
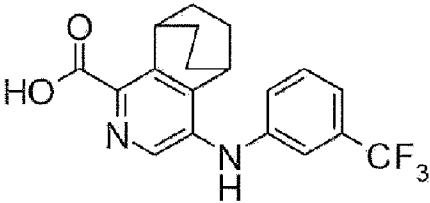
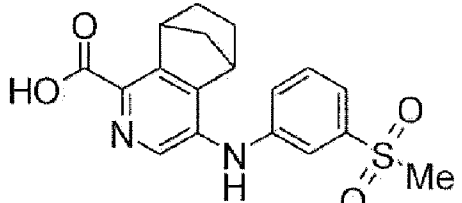
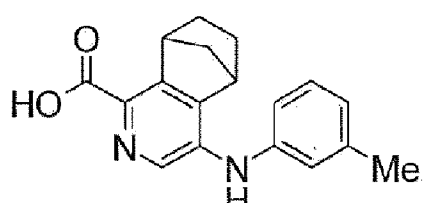
ППр.	ПСин	Структура	Дані
218	22		ESI+:295
219	22		ESI+:299
220	22		ESI+:287
221	22		ESI+:350
222	22		ESI+:355
223	22		ESI+:329
224	22		ESI+:299

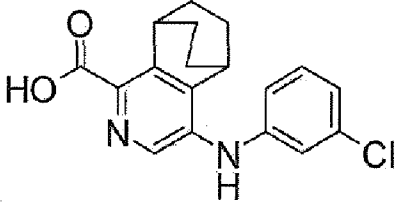
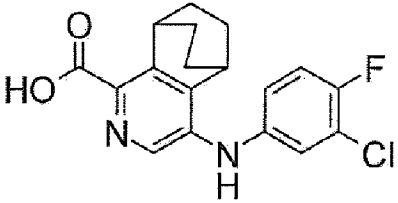
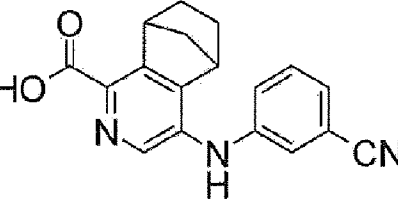
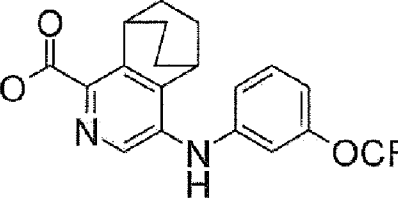
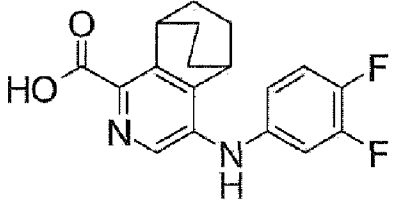
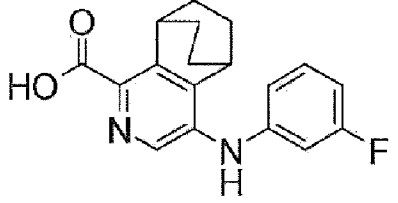
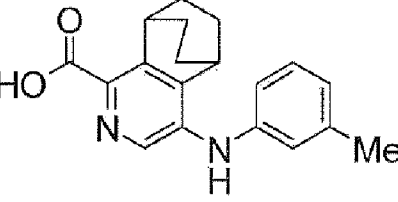
ППр.	ПСин	Структура	Дані
225	22		ESI+:313
226	22		ESI+:309
227	22		ЯМР1: 1,27-1,39 (4H, м), 1,77-1,88 (4H, м), 3,67 (1H, ушир.с), 4,3 (1H, ушир.с), 7,3 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,54 (1H, т, J=8 Гц), 8,1-8,2 (2H, м), 8,63 (1H, с), 8,91 (1H, с), 12,69 (1H, ушир.с)
228	22		ESI+:379
229	22		ESI+:347
230	22		ESI+:381

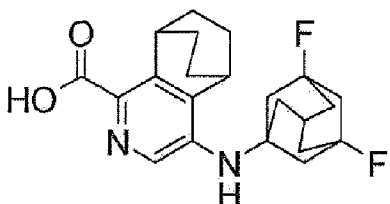
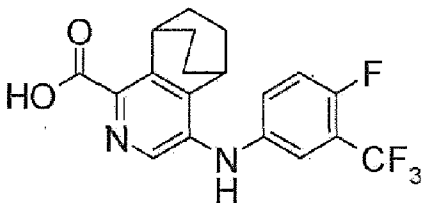
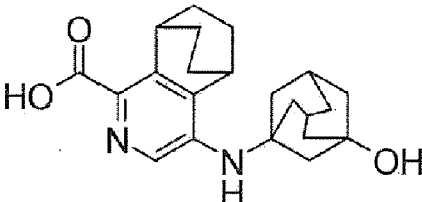
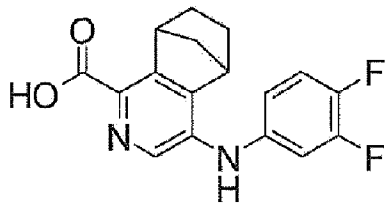
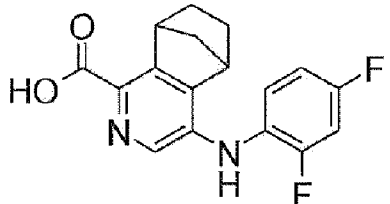
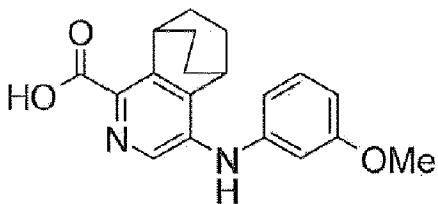
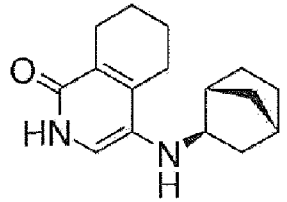
ППр.	ПСин	Структура	Дані
231	22		ESI+:312
232	22		ESI+:369
233	22		ESI+:389
234	22		ESI+:331
235	22		ЯМР1: 1,01-1,20 (2H, м), 1,53 (1H, м), 1,64 (1H, м), 1,88-2,07 (2H, м), 3,78 (3H, с), 3,87 (1H, с), 4,14 (1H, с), 6,57 (1H, м), 7,21 (1H, м), 7,40 (1H, м), 7,49 (1H, с), 8,51 (1H, с), 8,58 (1H, с), 12,6 (1H, с)
236	22		ESI+:375

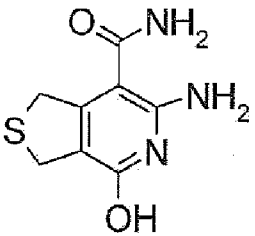
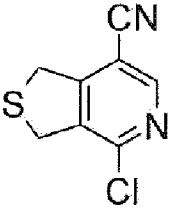
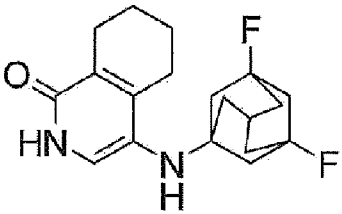
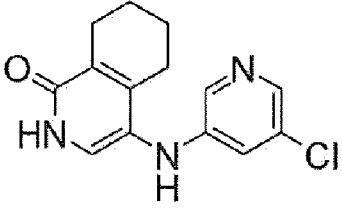
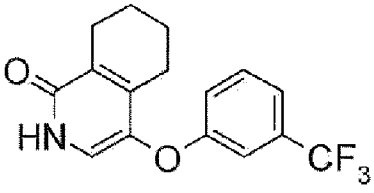
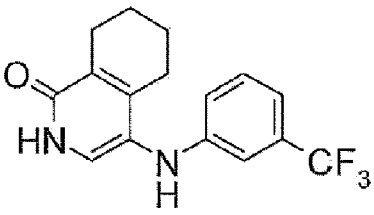
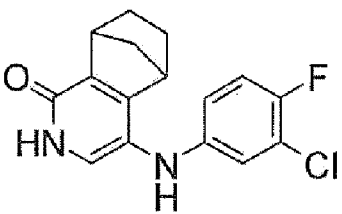
ППр.	ПСин	Структура	Дані
237	22		ESI+:355
238	22		ESI+:299
239	38		ESI+:301
240	38		ESI+:363
241	38		ESI+:303
242	38		ESI+:287
243	38		ESI+:363

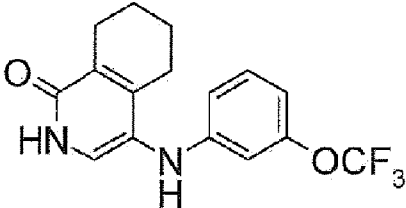
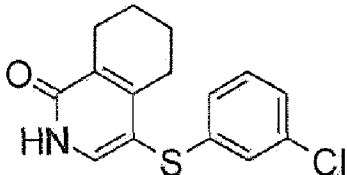
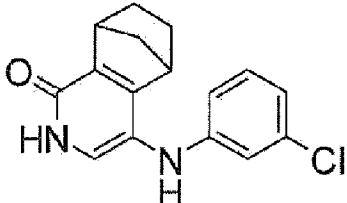
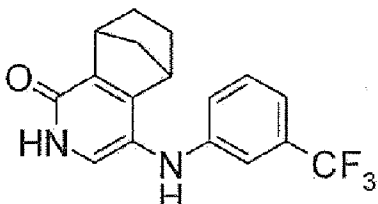
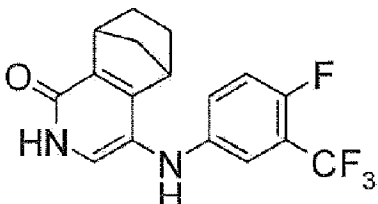
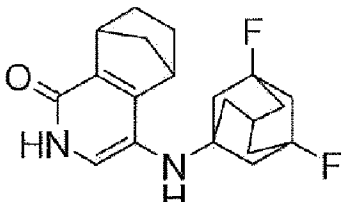
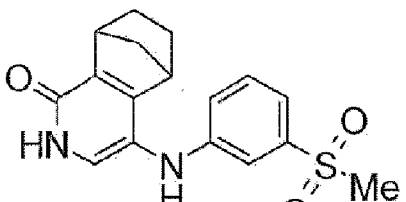
ППр.	ПСин	Структура	Дані
244	38		ESI+:287
245	38		ESI+:304
246	38		ESI+:338
247	38		ESI+:315
248	38		ESI+:320
249	38		ESI-:335
250	38		ESI-:351

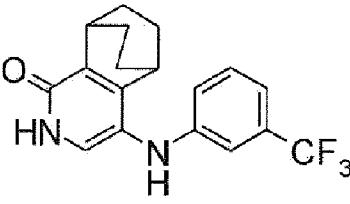
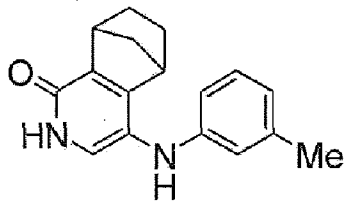
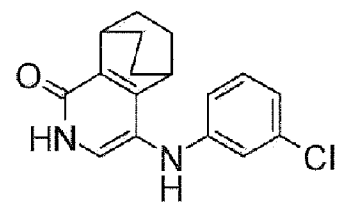
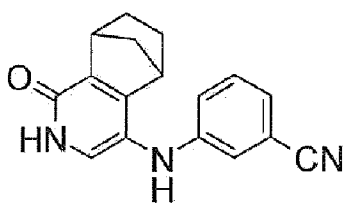
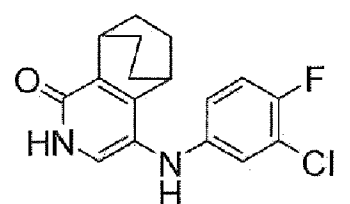
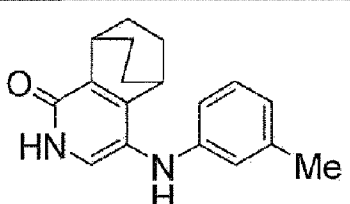
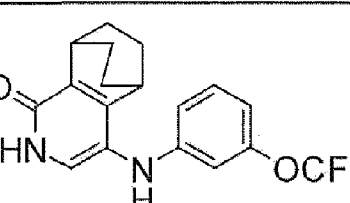
ППр.	ПСин	Структура	Дані
251	38		ESI+:333
252	38		ESI+:367
253	38		ESI+:349
254	38		ESI+:375
255	38		ESI+:363
256	38		ESI+:359
257	38		ESI+:295

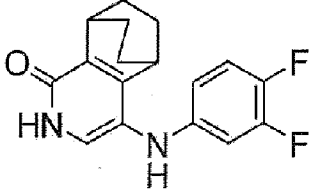
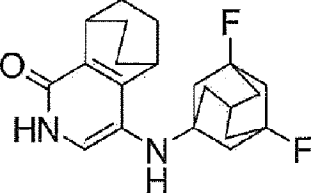
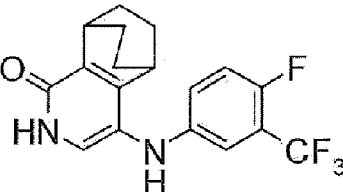
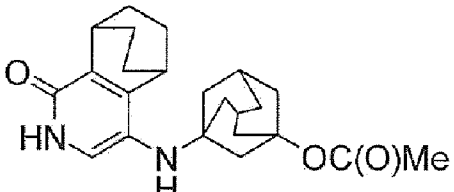
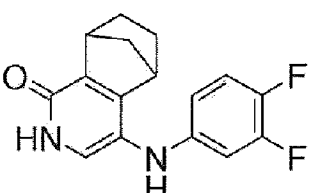
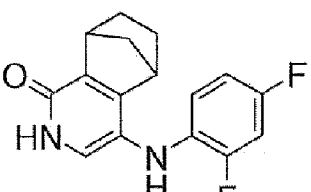
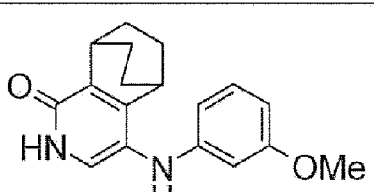
ППр.	ПСин	Структура	Дані
258	38		ESI+:329
259	38		ESI+:347/349
260	38		ESI+:306
261	38		ESI+:379
262	38		ESI+:331
263	38		ESI+:313
264	38		ESI+:309

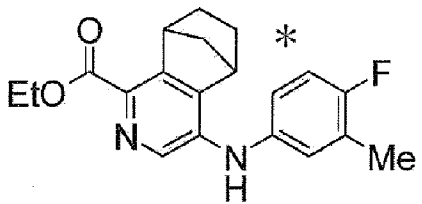
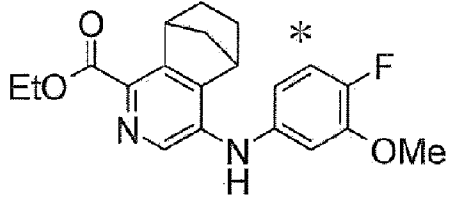
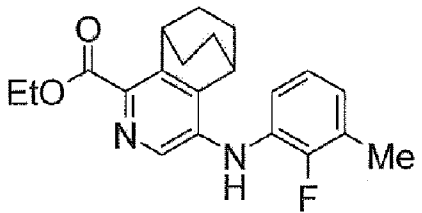
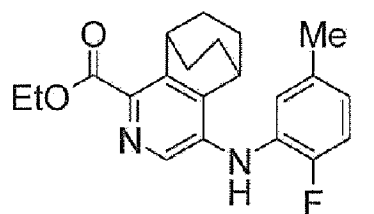
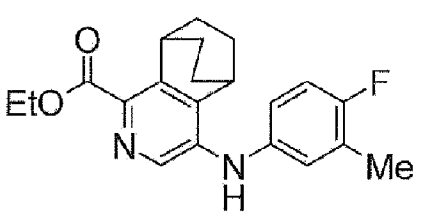
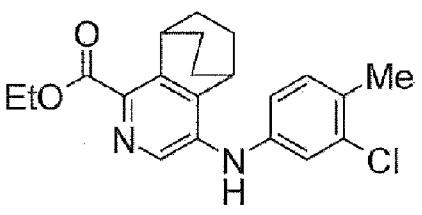
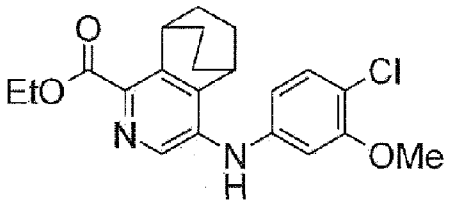
ППр.	ПСин	Структура	Дані
265	38		ESI+:389
266	38		ESI+:381
267	38		ESI+:369
268	38		ESI+:317
269	38		ESI+:317
270	38		ESI+:325
271	26		ESI+:259

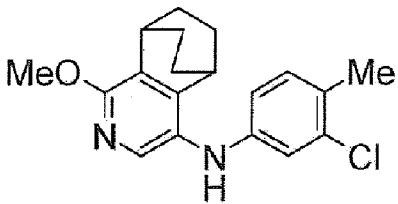
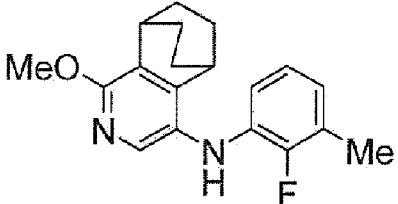
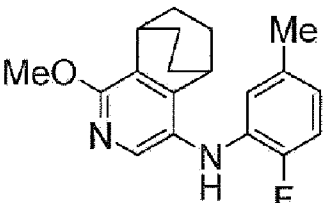
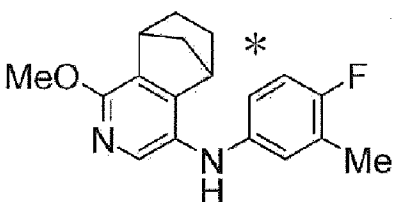
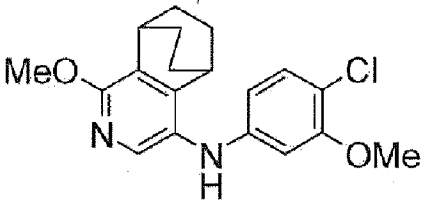
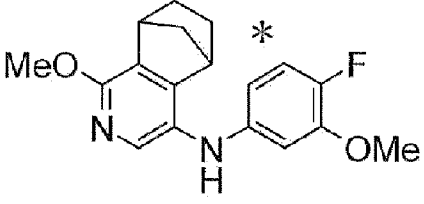
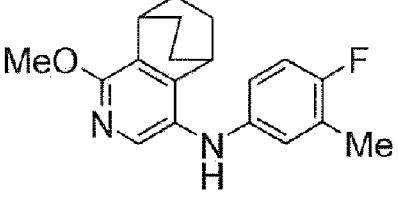
ППр.	ПСин	Структура	Дані
272	9		ESI+:212
273	11		ESI+:197/199
274	26		ESI+:335
275	26		ESI+:276
276	26		ESI+:310
277	26		ESI+:309
278	35		ESI+:305

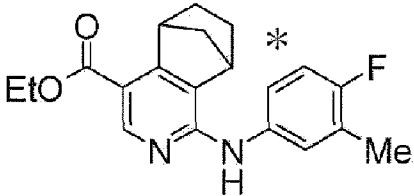
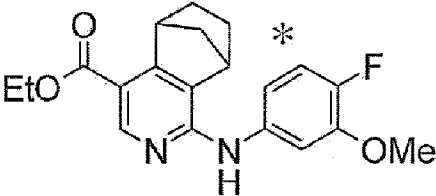
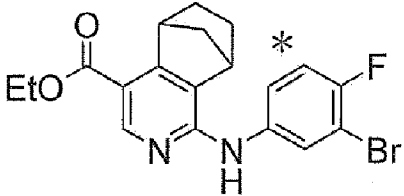
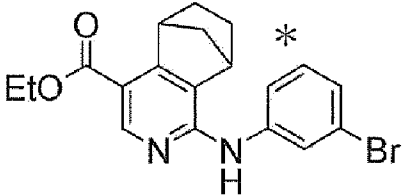
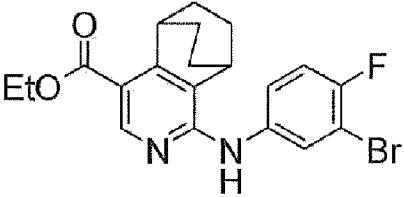
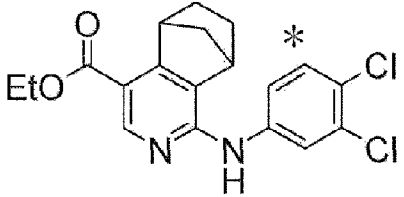
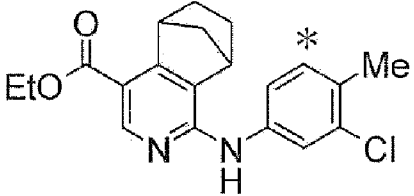
ППр.	ПСин	Структура	Дані
279	26		ESI+:325
280	26		ESI+:292
281	35		ESI+:287
282	35		ESI+:321
283	35		ESI+:339
284	35		ESI+:347
285	35		ESI+:331

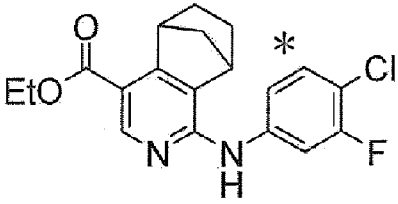
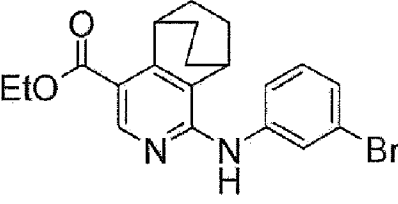
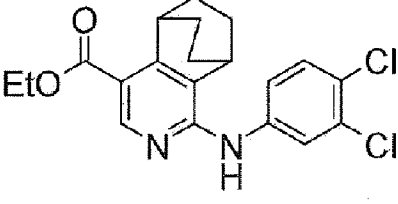
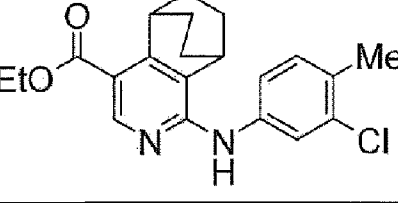
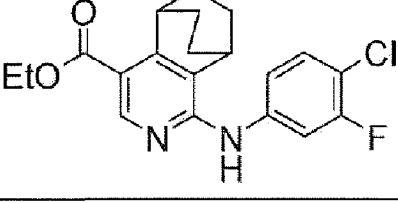
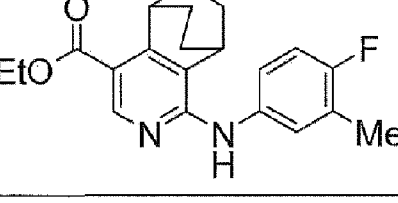
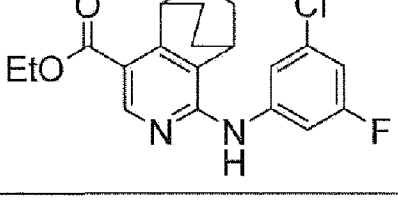
ППр.	ПСин	Структура	Дані
286	35		ESI+:335
287	35		ESI+:269
288	35		ESI+:301
289	35		ESI+:278
290	35		ESI+:319/321
291	35		ESI+:281
292	35		ESI+:351

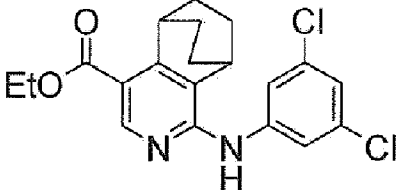
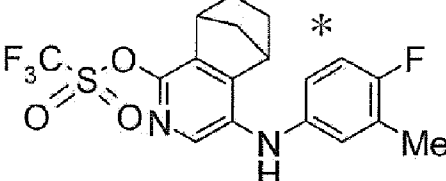
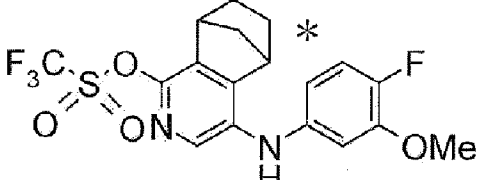
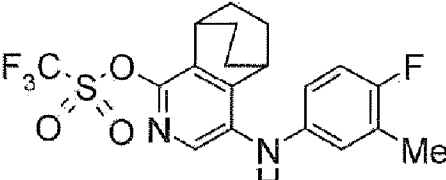
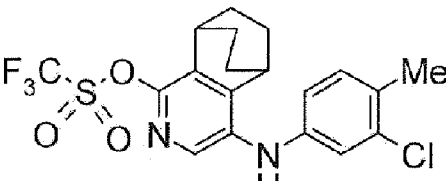
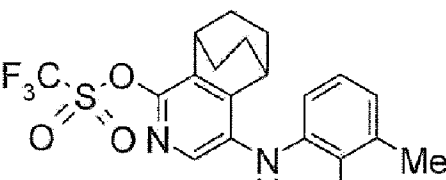
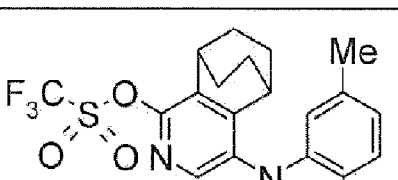
ППр.	ПСин	Структура	Дані
293	35		ESI+:303
294	35		ESI+:361
295	35		ESI+:353
296	35		ESI+:383
297	35		ESI+:289
298	35		ESI+:289
299	39		ESI+:297

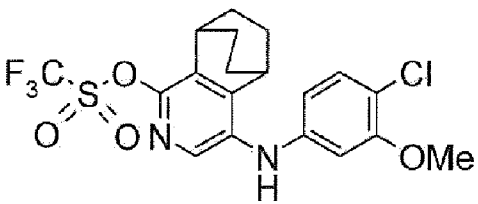
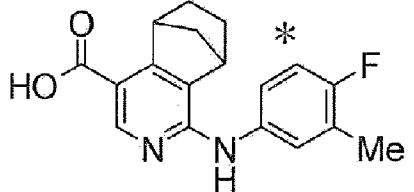
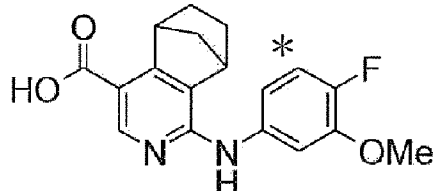
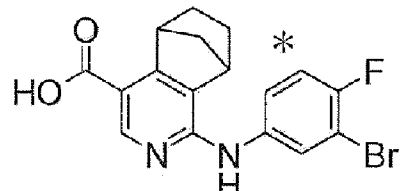
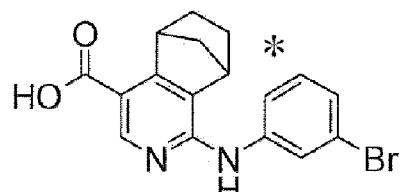
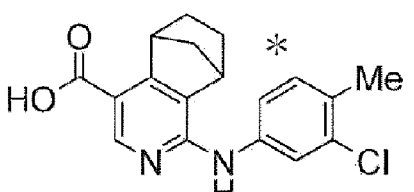
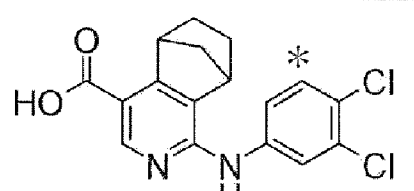
ППр.	ПСин	Структура	Дані
300	37		ESI+:341
301	37		ESI+:357
302	37		ESI+:355
303	37		ESI+:355
304	37		ESI+:355
305	37		ESI+:371/373
306	37		ESI+:387/389

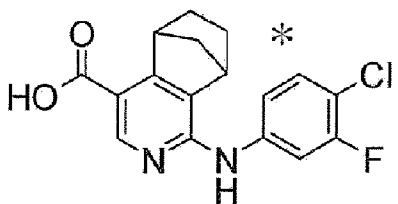
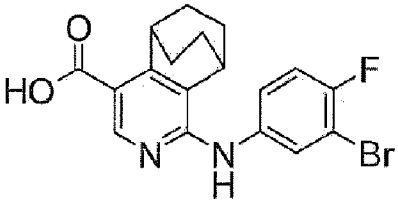
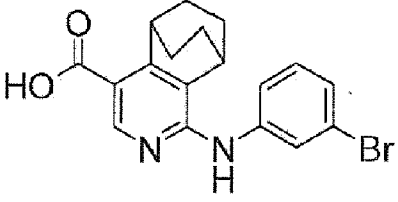
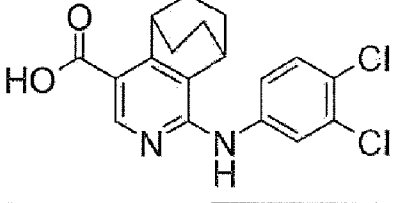
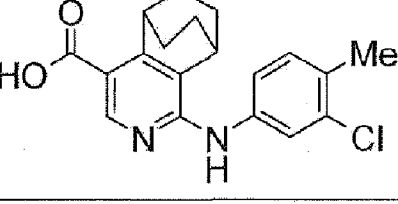
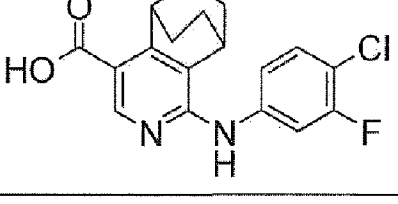
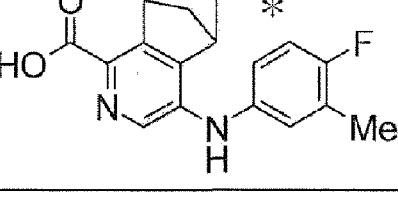
ППр.	ПСин	Структура	Дані
307	34		ESI+:329/331
308	34		ESI+:313
309	34		ESI+:313
310	41		ESI+:299
311	34		ESI+:345/347
312	41		ESI+:315
313	41		ESI+:313

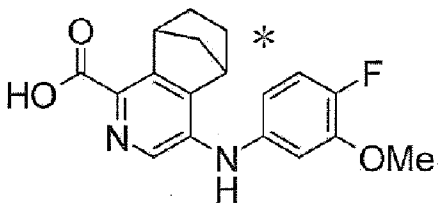
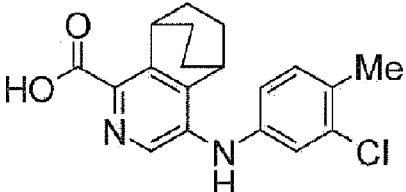
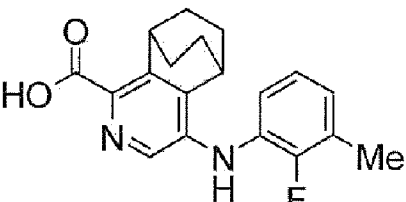
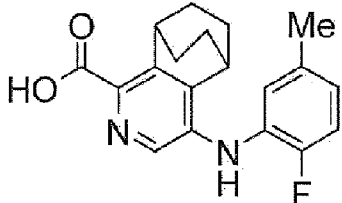
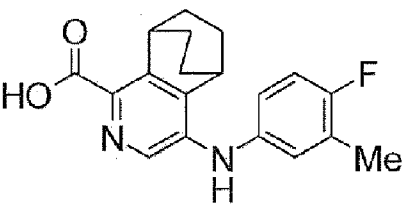
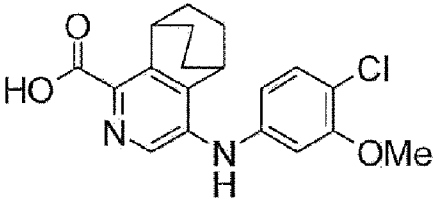
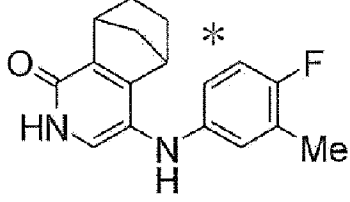
ППр.	ПСин	Структура	Дані
314	21		ESI+:341
315	21		ESI+:357
316	21		ESI+:405/407
317	21		ESI+:387/389
318	21		ESI+:419/421
319	21		ESI+:377
320	21		ESI+:357

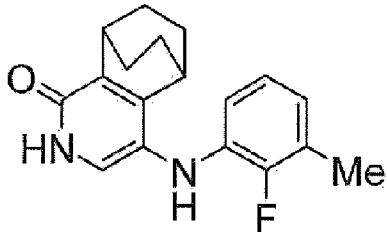
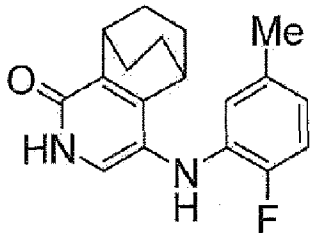
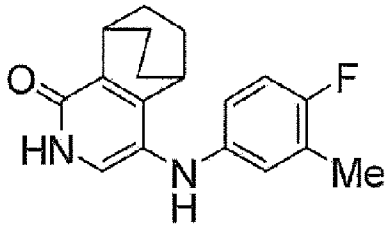
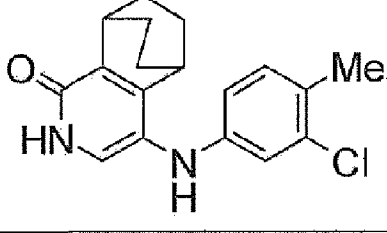
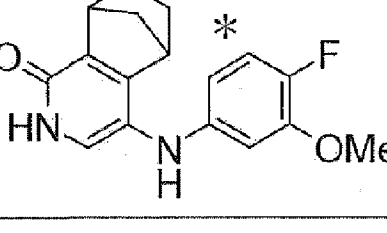
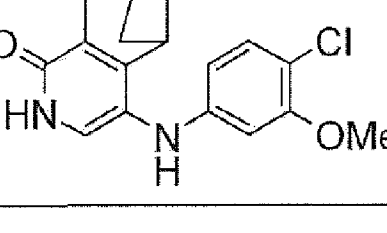
ППр.	ПСин	Структура	Дані
321	21		ESI+:361
322	21		ESI+:401/403
323	21		ESI+:391
324	21		ESI+:371
325	21		ESI+:375
326	21		ESI+:355
327	21		ESI+:357

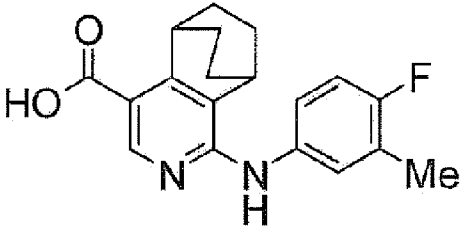
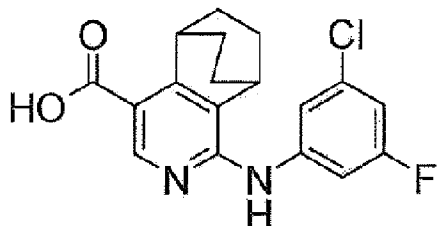
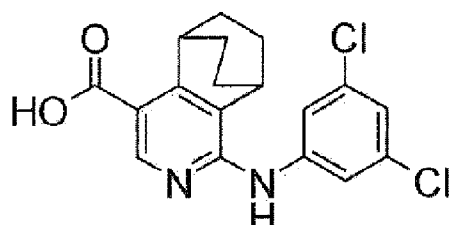
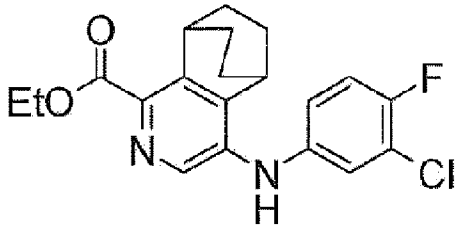
ППр.	ПСин	Структура	Дані
328	21		ESI+:391
329	36		ESI+:417
330	36		ESI+:433
331	36		ESI+:431
332	36		ESI+:447/449
333	36		ESI+:431
334	36		ESI+:431

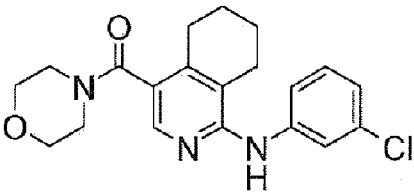
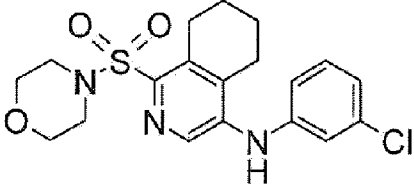
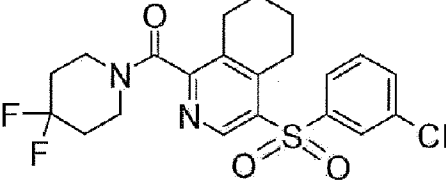
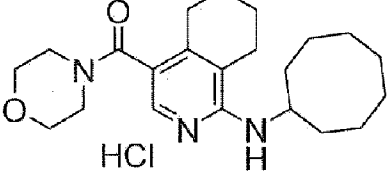
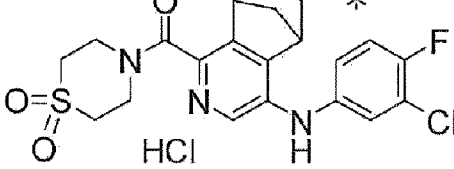
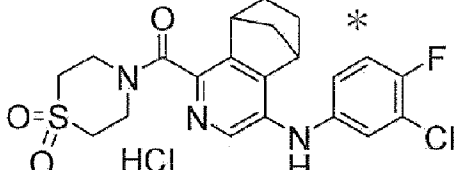
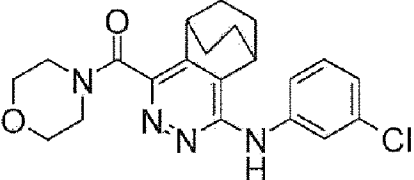
ППр.	ПСин	Структура	Дані
335	36		ESI+:463/465
336	22		ESI+:313
337	22		ESI+:329
338	22		ESI+:377/379
339	22		ESI+:359/361
340	22		ESI+:329
341	22		ESI+:349

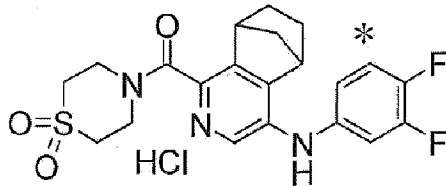
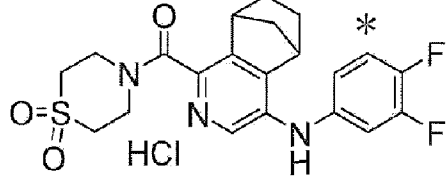
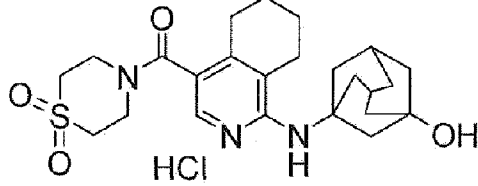
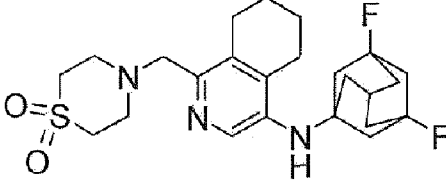
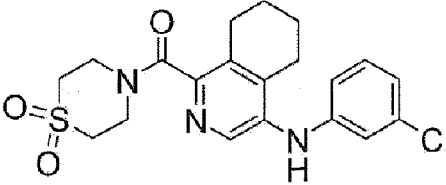
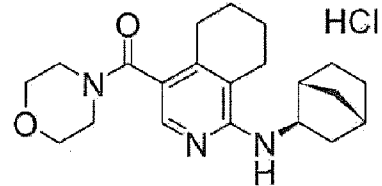
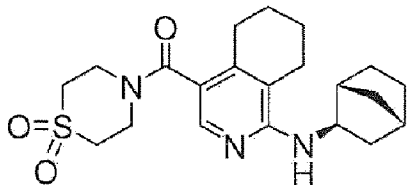
ППр.	ПСин	Структура	Дані
342	22		ESI+:333
343	22		ESI+:391/393
344	22		ESI+:373/375
345	22		ESI+:363
346	22		ESI+:343
347	22		ESI+:347
348	38		ESI+:313

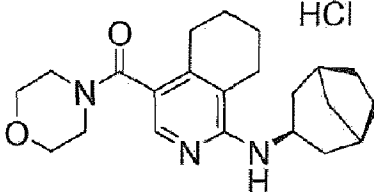
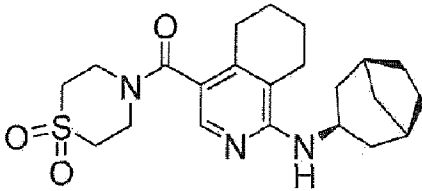
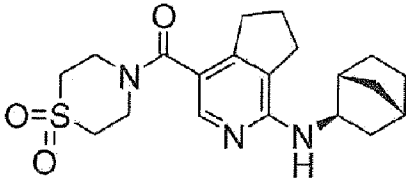
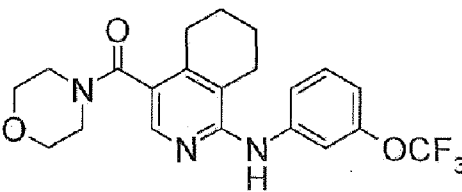
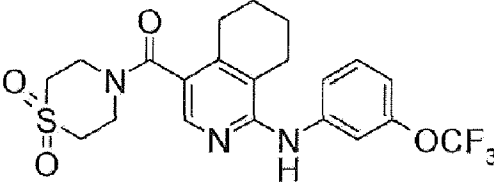
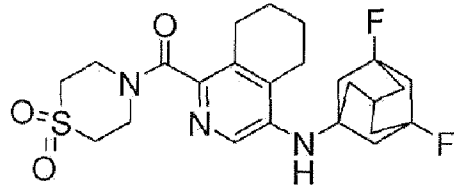
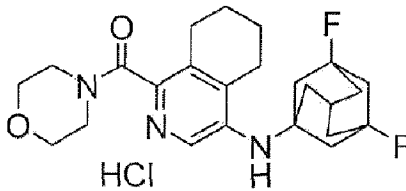
ППр.	ПСин	Структура	Дані
349	38		ESI+:329
350	38		ESI+:343/345
351	38		ESI+:327
352	38		ESI+:327
353	38		ESI+:327
354	38		ESI+:359/361
355	35		ESI+:285

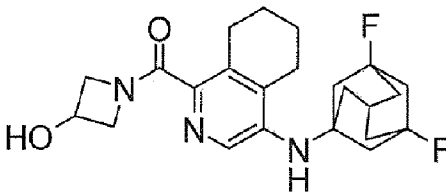
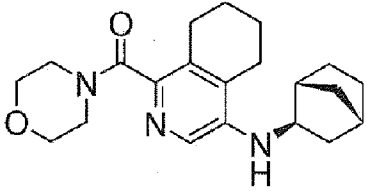
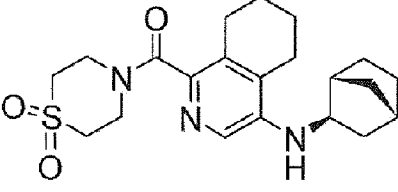
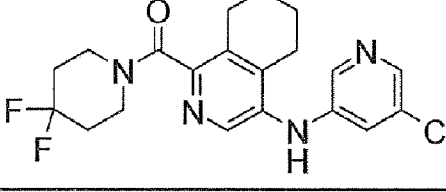
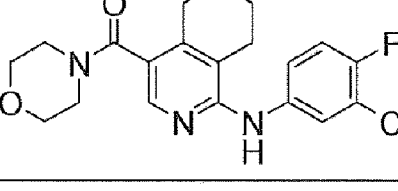
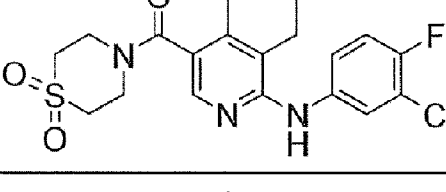
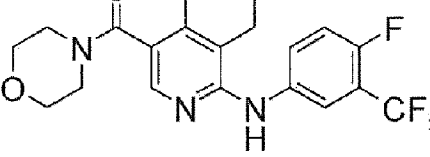
ППр.	ПСин	Структура	Дані
356	35		ESI+:299
357	35		ESI+:299
358	35		ESI+:299
359	35		ESI+:315/317
360	39		ESI+:301
361	39		ESI+:331/333

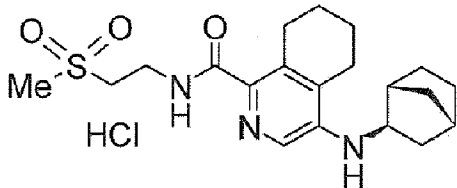
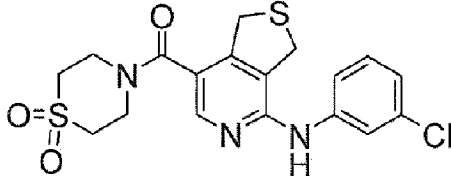
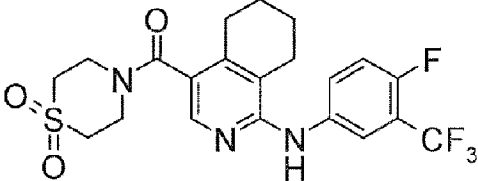
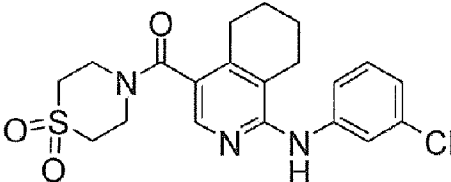
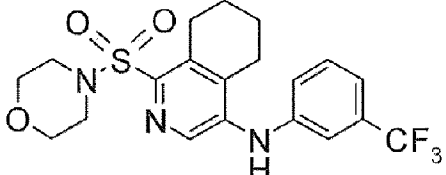
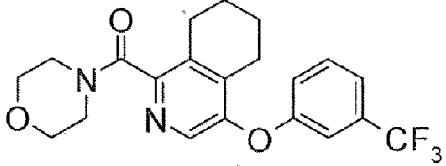
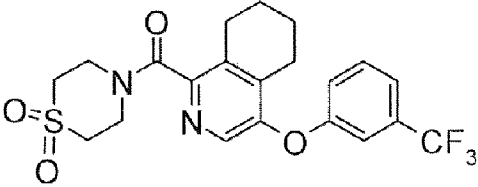
ППр.	ПСин	Структура	Дані
362	22		ESI+:327
363	22		ESI+:347
364	22		ESI+:363
365	37		ESI+:375/377

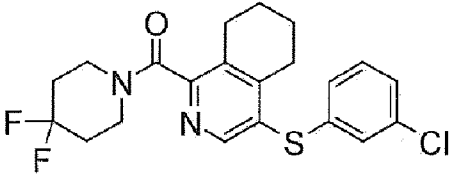
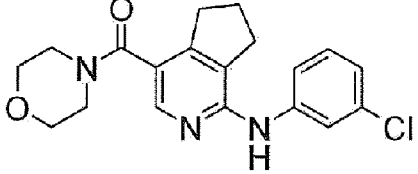
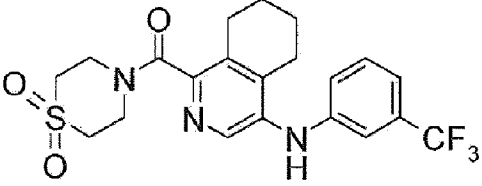
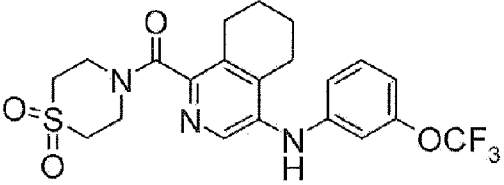
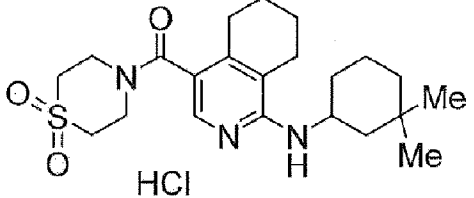
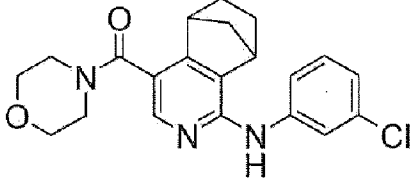
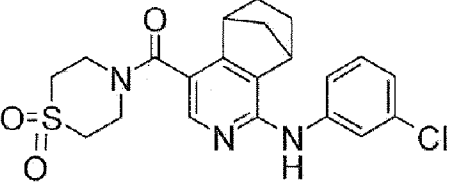
Пр.	Структура
1	
2	
3	
4	
5-1	
5-2	
6	

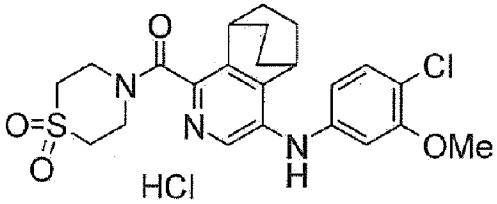
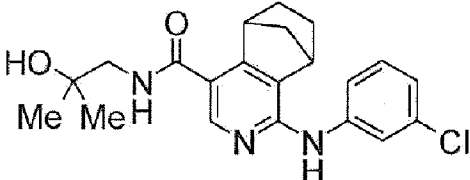
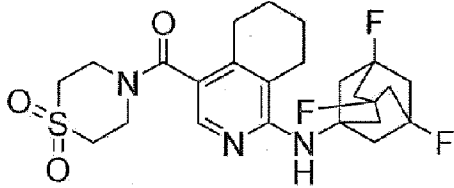
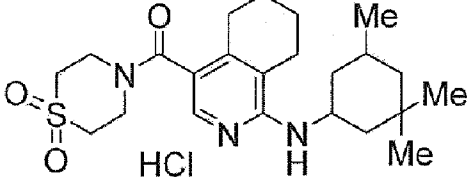
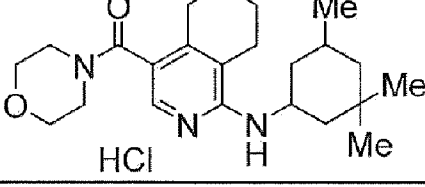
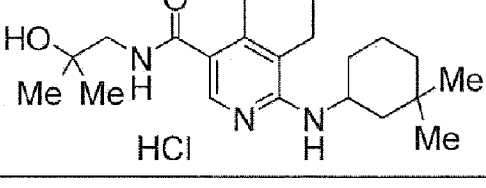
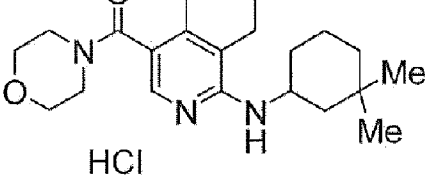
Пр.	Структура
7-1	
7-2	
8	
9	
10	
11	
12	

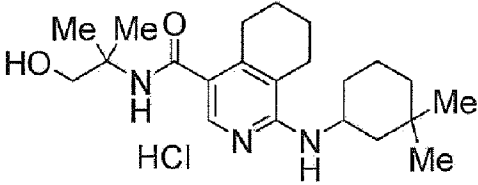
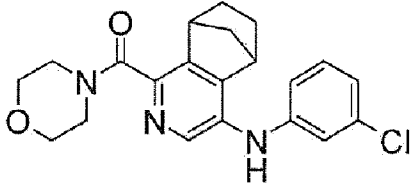
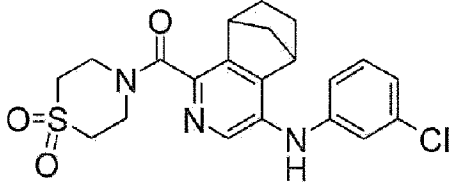
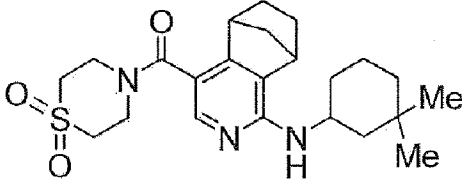
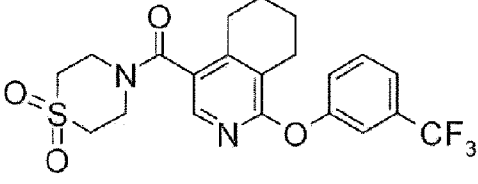
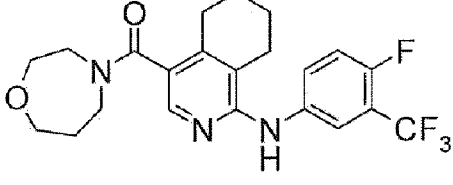
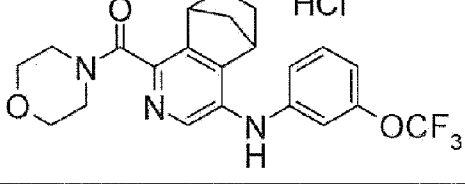
Пр.	Структура
13	 <p>HCl</p>
14	
15	
16	
17	
18	
19	 <p>HCl</p>

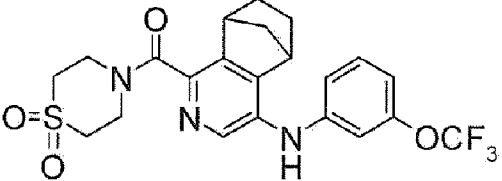
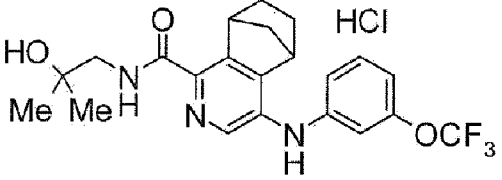
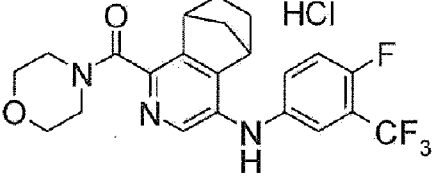
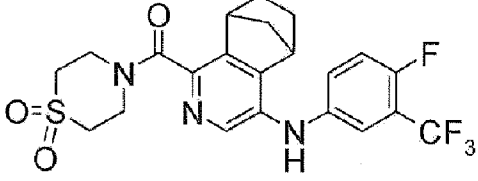
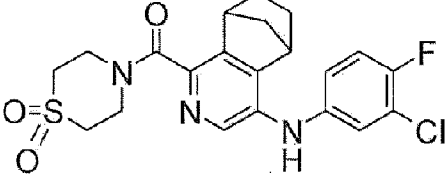
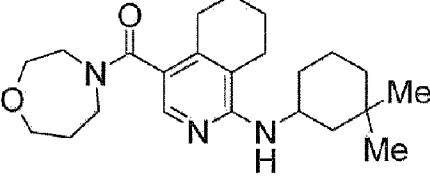
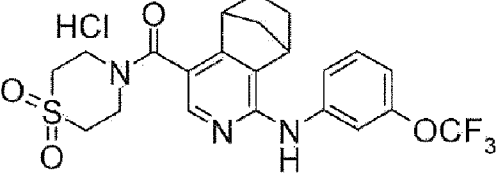
Пр.	Структура
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

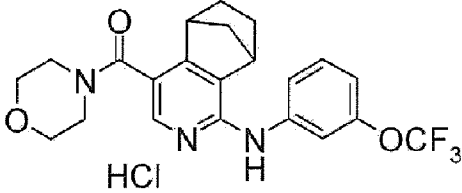
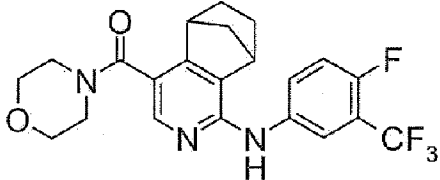
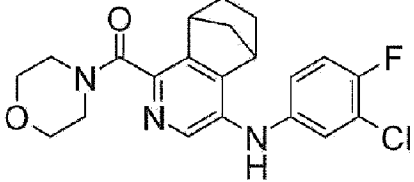
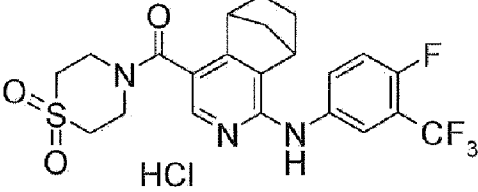
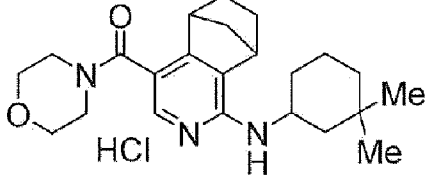
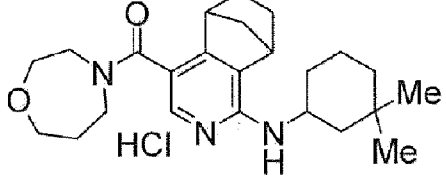
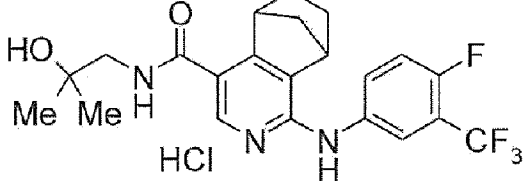
Пр.	Структура
27	 <chem>CN(CCS(=O)(=O)C)C1=CN=C2C3CCCCC3N2C1.[Cl-]</chem>
28	 <chem>Clc1ccc(NC2=CN=C3C4CCCCC4N2C3=O)cc1S(=O)(=O)N5CCNCC5</chem>
29	 <chem>FC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)NC2=CN=C3C4CCCCC4N2C3=O)S(=O)(=O)N5CCNCC5</chem>
30	 <chem>Clc1ccc(NC2=CN=C3C4CCCCC4N2C3=O)cc1S(=O)(=O)N5CCNCC5</chem>
31	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)NC2=CN=C3C4CCCCC4N2C3=O)S(=O)(=O)N5CCOCC5</chem>
32	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)OC2=CN=C3C4CCCCC4N2C3=O)S(=O)(=O)N5CCOCC5</chem>
33	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)OC2=CN=C3C4CCCCC4N2C3=O)S(=O)(=O)N5CCNCC5</chem>

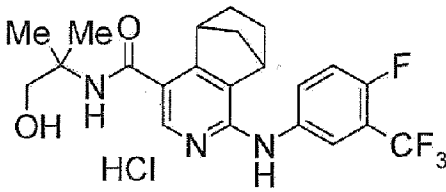
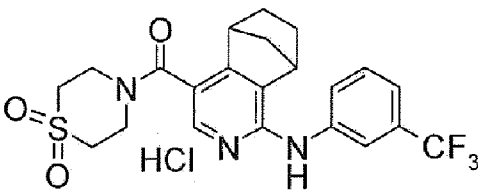
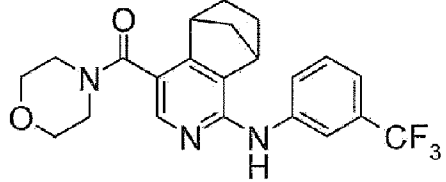
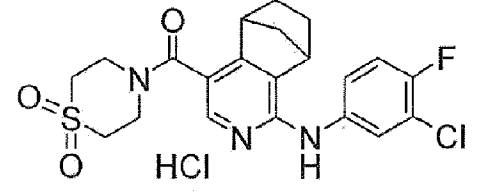
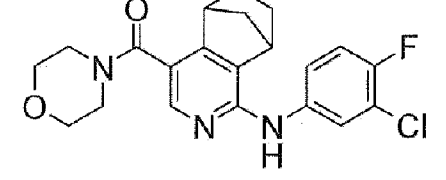
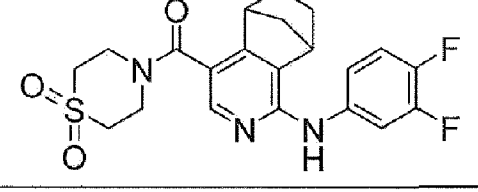
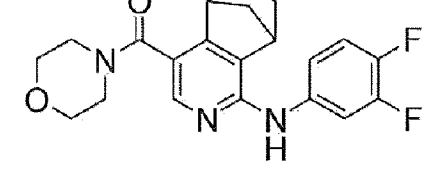
Пр.	Структура
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

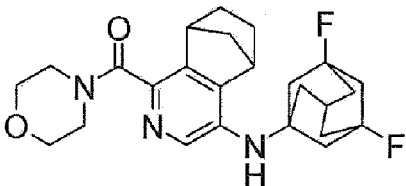
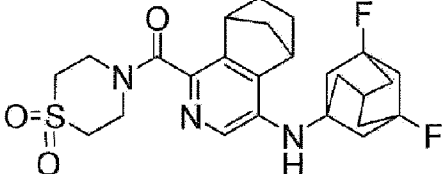
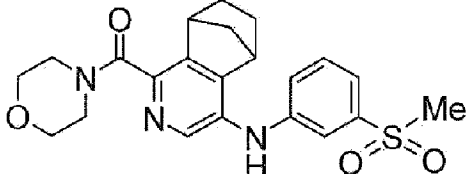
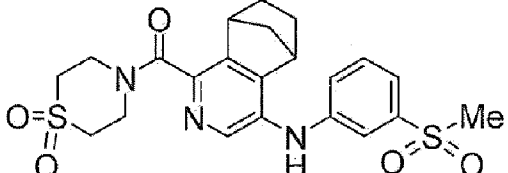
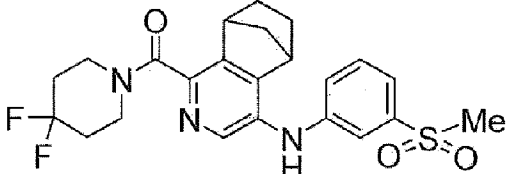
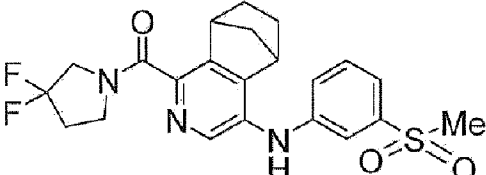
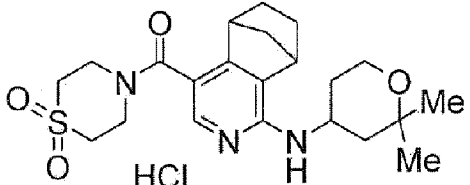
Пр.	Структура
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

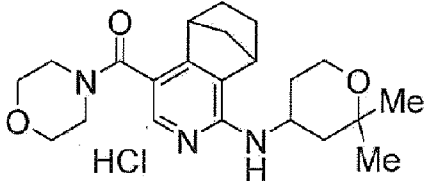
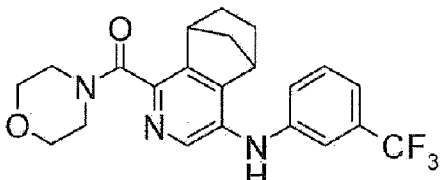
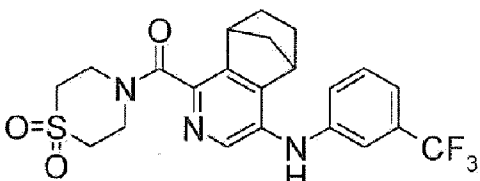
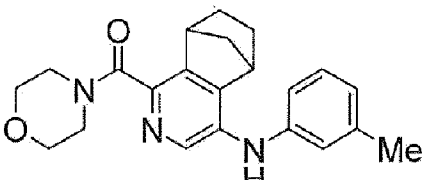
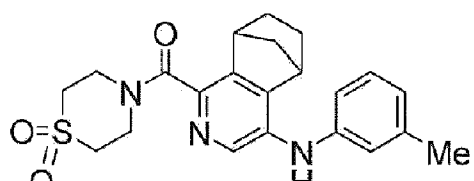
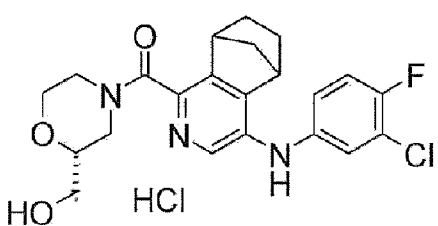
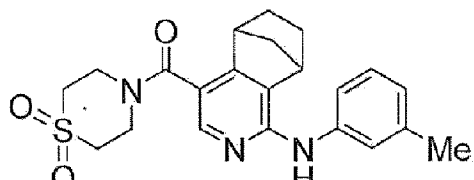
Пр.	Структура
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

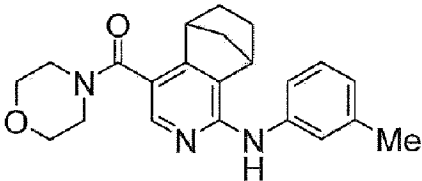
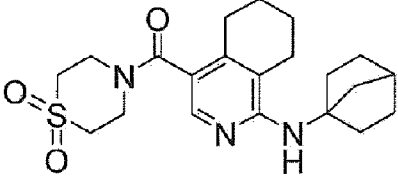
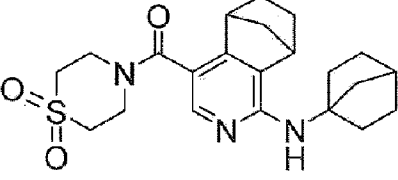
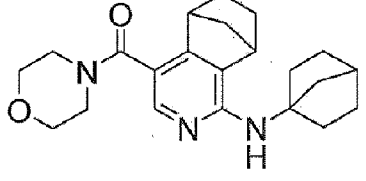
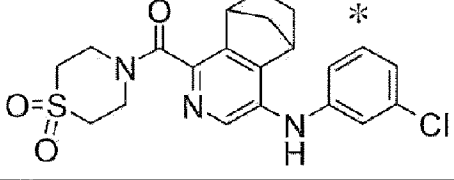
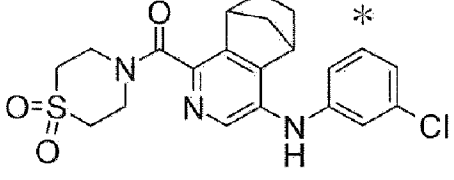
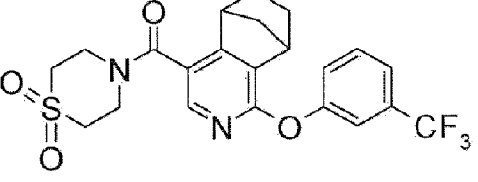
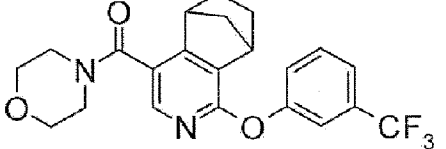
Пр.	Структура
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

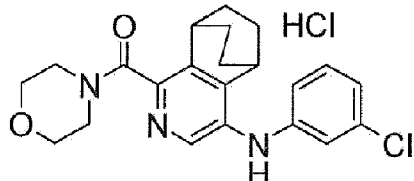
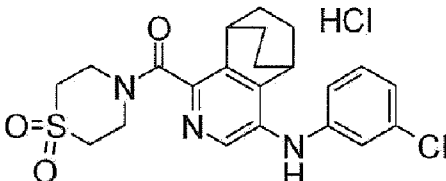
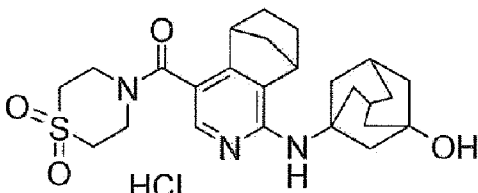
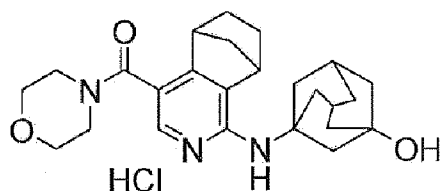
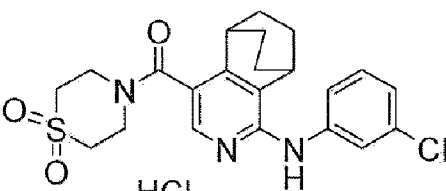
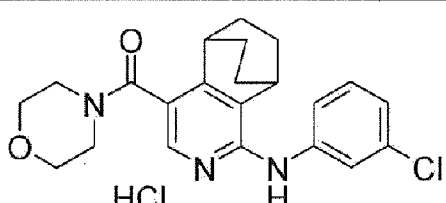
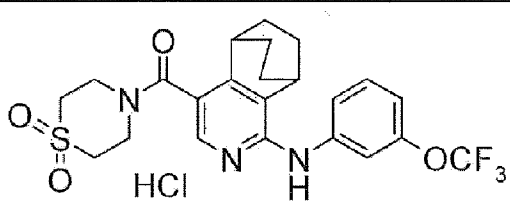
Пр.	Структура
62	 HCl
63	 HCl
64	 HCl
65	 HCl
66	 HCl
67	 HCl
68	 HCl

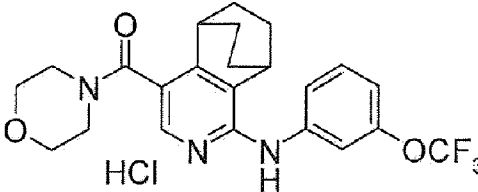
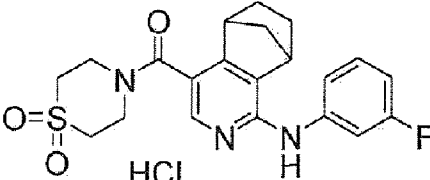
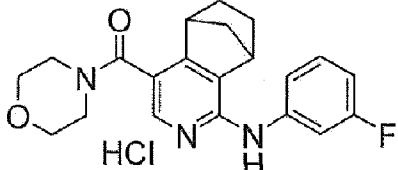
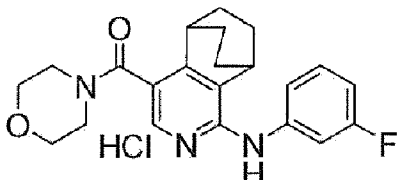
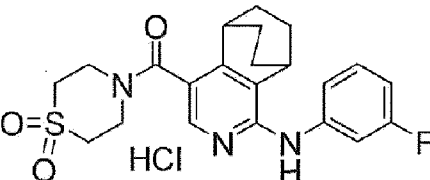
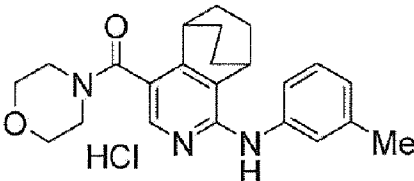
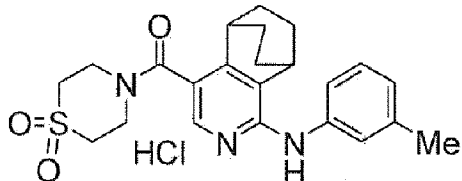
Пр.	Структура
69	 <chem>CN(C)C(O)C(=O)c1c[nH]c2c1C34CC5CC6C(C3)CC4C5)c7ccc(C(F)(F)F)cc7</chem> HCl
70	 <chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2c[nH]c3c2C45CC6CC7C4)CC56)c8ccc(C(F)(F)F)cc8</chem> HCl
71	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)c2c[nH]c3c2C45CC6CC7C4)CC56)c8ccc(C(F)(F)F)cc8</chem>
72	 <chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2c[nH]c3c2C45CC6CC7C4)CC56)c8cc(F)c(Cl)cc8</chem> HCl
73	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)c2c[nH]c3c2C45CC6CC7C4)CC56)c8cc(F)c(Cl)cc8</chem>
74	 <chem>OS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)c2c[nH]c3c2C45CC6CC7C4)CC56)c8cc(F)c(F)cc8</chem>
75	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)c2c[nH]c3c2C45CC6CC7C4)CC56)c8cc(F)c(F)cc8</chem>

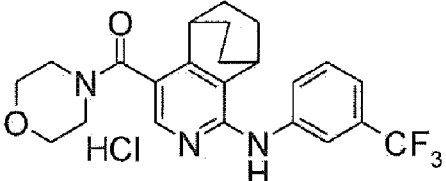
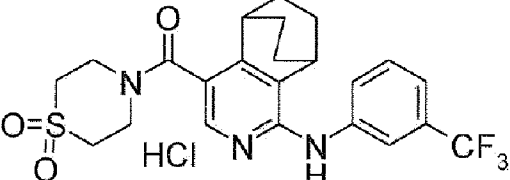
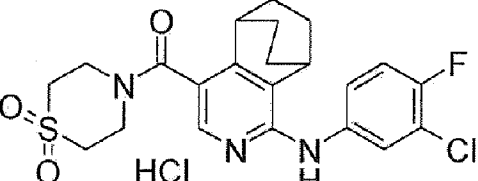
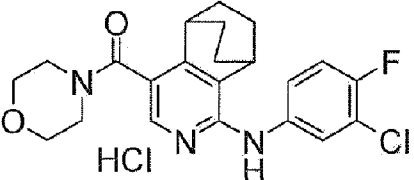
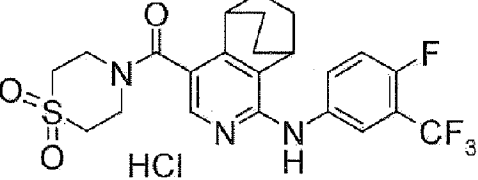
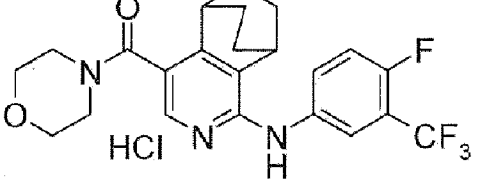
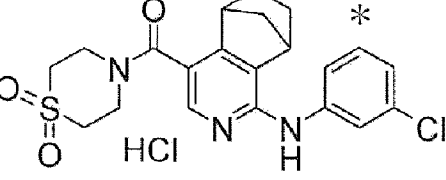
Пр.	Структура
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

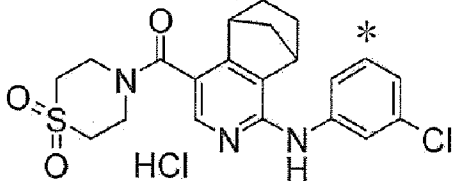
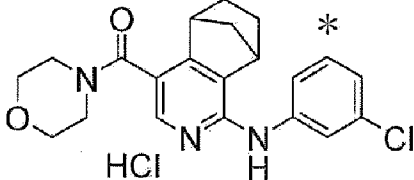
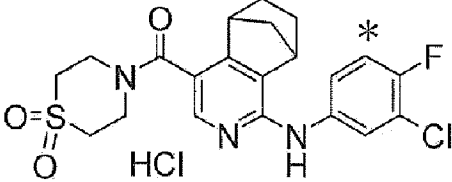
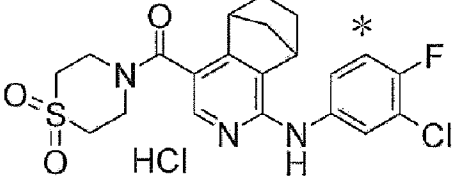
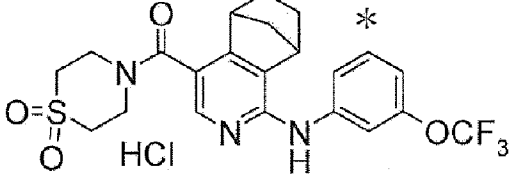
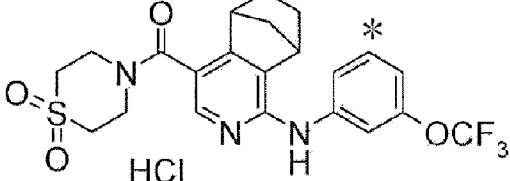
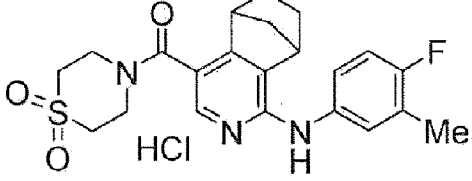
Пр.	Структура
83	 <chem>CN(C)CC1=CN(C(=O)N2CCOCC2)C3C4C1C5C3C45</chem> HCl
84	 <chem>CN1C=NC(C(=O)N2CCOCC2)C3C4C1C5C3C45</chem> CF <sub>3</sub>
85	 <chem>CN1C=NC(C(=O)N2CC(S(=O)(=O)N)CC2)C3C4C1C5C3C45</chem> CF <sub>3</sub>
86	 <chem>CN1C=NC(C(=O)N2CCOCC2)C3C4C1C5C3C45</chem> Me
87	 <chem>CN1C=NC(C(=O)N2CC(S(=O)(=O)N)CC2)C3C4C1C5C3C45</chem> Me
88	 <chem>CN1C=NC(C(=O)N2CC(O)CC2)C3C4C1C5C3C45</chem> HCl
89	 <chem>CN1C=NC(C(=O)N2CC(S(=O)(=O)N)CC2)C3C4C1C5C3C45</chem> Me

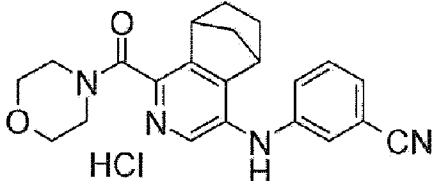
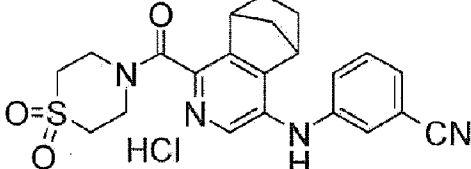
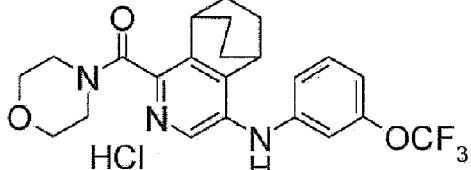
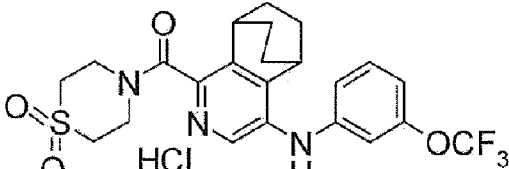
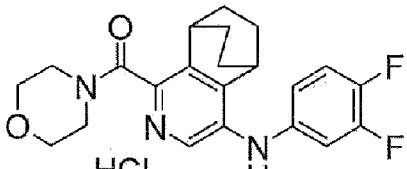
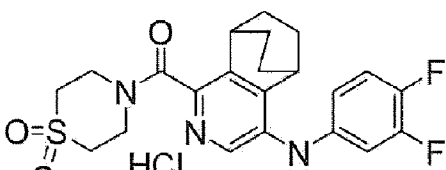
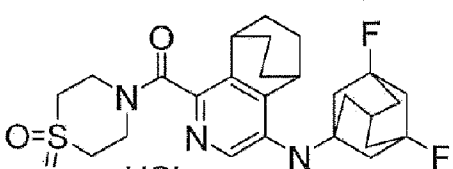
Пр.	Структура
90	
91	
92	
93	
94 -1	
94 -2	
95	
96	

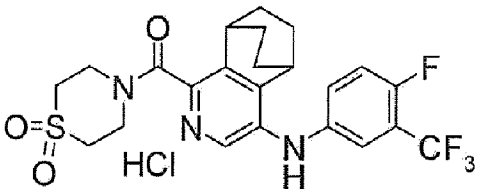
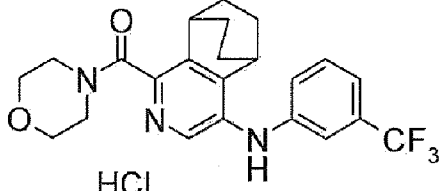
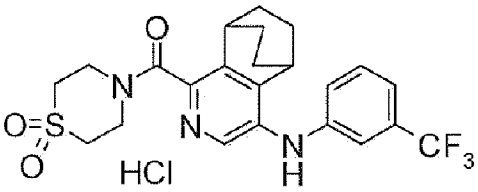
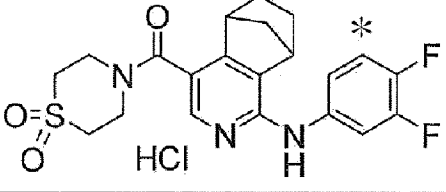
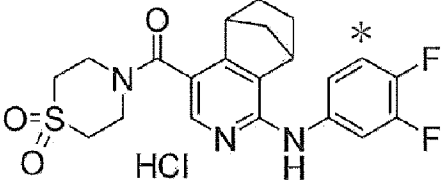
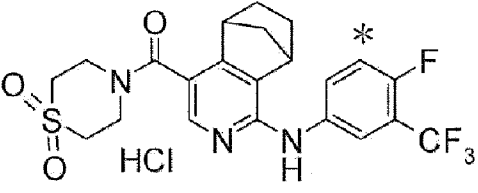
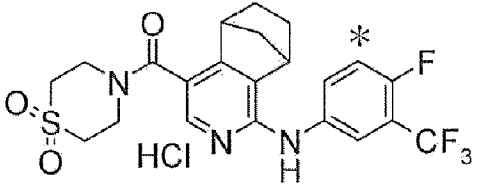
Пр.	Структура
97	 <chem>ClC1=CC=C(NC2=CN(C3C4C5C6C7C8C9C4C5C6)C(=O)N3OCCO2)C=C1</chem> HCl
98	 <chem>ClC1=CC=C(NC2=CN(C3C4C5C6C7C8C4C5C6)C(=O)N3CCN(S(=O)(=O)C)CC2)C=C1</chem> HCl
99	 <chem>OC12C3C4C5C6C7C8C9C12C3C4C5)N1CCN(S(=O)(=O)C)CC1</chem> HCl
100	 <chem>OC12C3C4C5C6C7C8C9C12C3C4C5)N1CC(=O)N2CCOCC2</chem> HCl
101	 <chem>ClC1=CC=C(NC2=CN(C3C4C5C6C7C8C4C5C6)C(=O)N3CCN(S(=O)(=O)C)CC2)C=C1</chem> HCl
102	 <chem>ClC1=CC=C(NC2=CN(C3C4C5C6C7C8C4C5C6)C(=O)N3OCCO2)C=C1</chem> HCl
103	 <chem>OC(F)(F)F1=CC=C(NC2=CN(C3C4C5C6C7C8C4C5C6)C(=O)N3CCN(S(=O)(=O)C)CC2)C=C1</chem> HCl

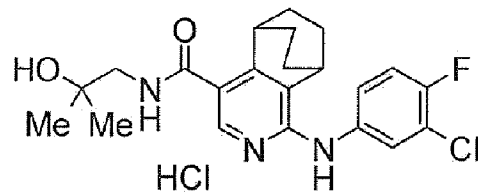
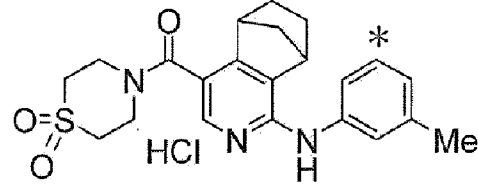
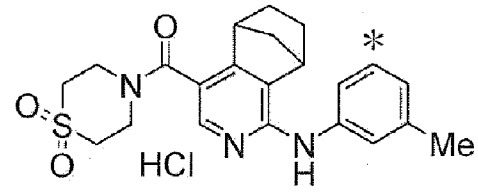
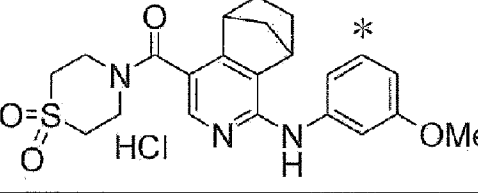
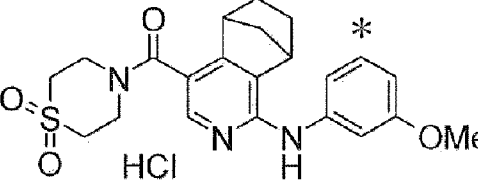
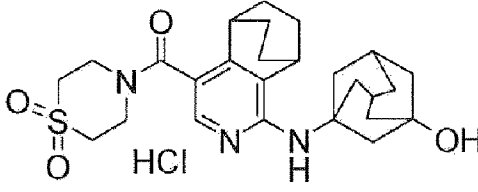
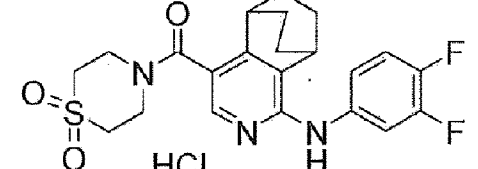
Пр.	Структура
104	 <chem>COc1ccc(Nc2nc3C4C5C6C7C8C9C4C5C6C7C8C9)c3cc2C(=O)N1CCOCC1.Cl</chem>
105	 <chem>OS(=O)(=O)Nc1ccc(Nc2nc3C4C5C6C7C8C9C4C5C6C7C8C9)c3cc2C(=O)N1CCOCC1.Cl</chem>
106	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3C4C5C6C7C8C9C4C5C6C7C8C9)c3cc2C(=O)N1CCOCC1.Cl</chem>
107	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3C4C5C6C7C8C9C4C5C6C7C8C9)c3cc2C(=O)N1CCOCC1.Cl</chem>
108	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc3C4C5C6C7C8C9C4C5C6C7C8C9)c3cc2C(=O)N1CCOCC1.Cl</chem>
109	 <chem>Cc1ccc(Nc2nc3C4C5C6C7C8C9C4C5C6C7C8C9)c3cc2C(=O)N1CCOCC1.Cl</chem>
110	 <chem>Cc1ccc(Nc2nc3C4C5C6C7C8C9C4C5C6C7C8C9)c3cc2C(=O)N1CCOCC1.Cl</chem>

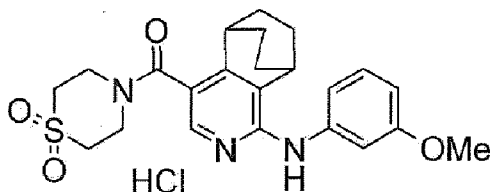
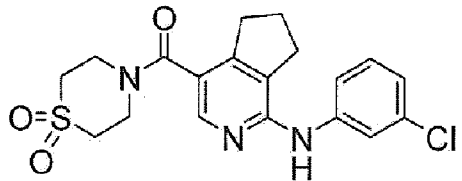
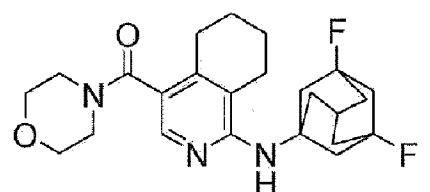
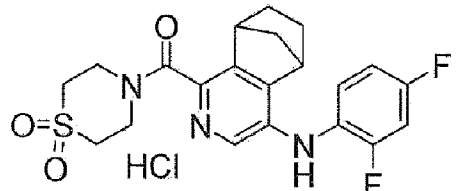
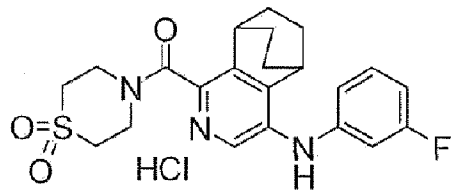
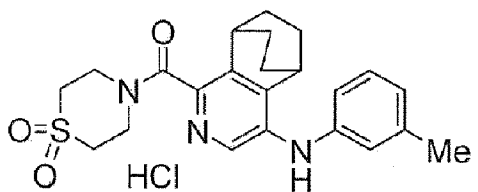
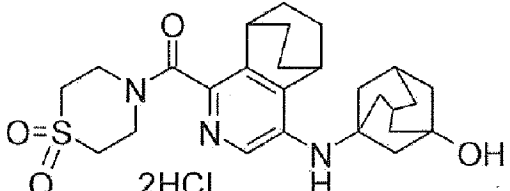
Пр.	Структура
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117 -1	

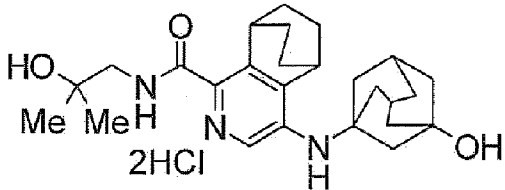
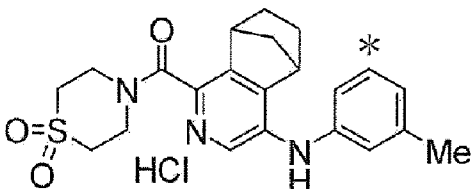
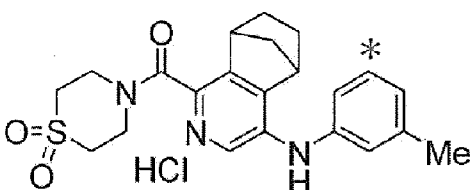
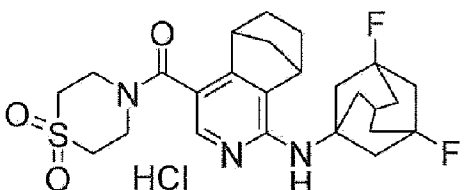
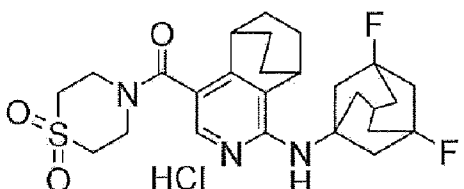
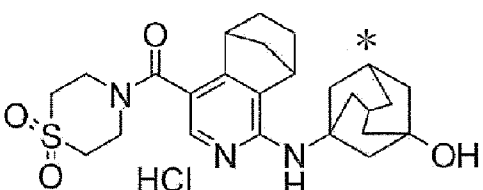
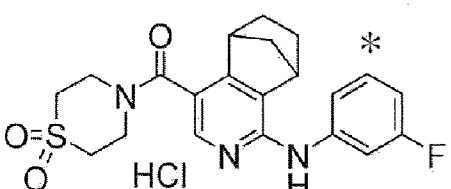
Пр.	Структура
117 -2	
118	
119 -1	
119 -2	
120 -1	
120 -2	
121	

Пр.	Структура
122	 <chem>C1=CC=C(C=C1)Nc2cnc3c2C45CC6CC7CC8CC4C67C53C(=O)N9CCOCC9.Cl</chem>
123	 <chem>C1=CC=C(C=C1)Nc2cnc3c2C45CC6CC7CC8CC4C67C53C(=O)N9CC(S(=O)(=O)N)CC9.Cl</chem>
124	 <chem>C1=CC=C(C=C1)Nc2cnc3c2C45CC6CC7CC8CC4C67C53C(=O)N9CCOCC9OC(F)(F)F.Cl</chem>
125	 <chem>C1=CC=C(C=C1)Nc2cnc3c2C45CC6CC7CC8CC4C67C53C(=O)N9CC(S(=O)(=O)N)CC9OC(F)(F)F.Cl</chem>
126	 <chem>C1=CC=C(C=C1)Nc2cnc3c2C45CC6CC7CC8CC4C67C53C(=O)N9CCOCC9Cl</chem>
127	 <chem>C1=CC=C(C=C1)Nc2cnc3c2C45CC6CC7CC8CC4C67C53C(=O)N9CC(S(=O)(=O)N)CC9Cl</chem>
128	 <chem>C1=CC=C(C=C1)Nc2cnc3c2C45CC6CC7CC8CC4C67C53C(=O)N9CC(S(=O)(=O)N)CC9Cl</chem>

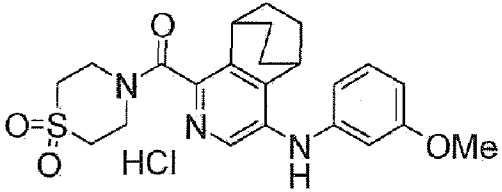
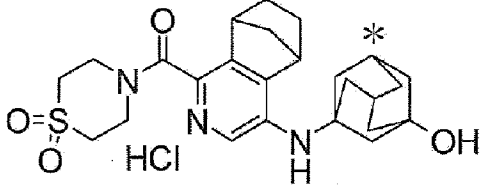
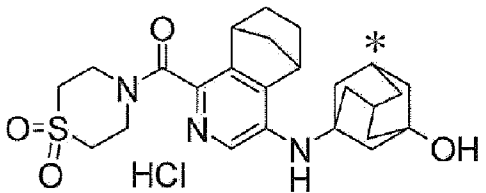
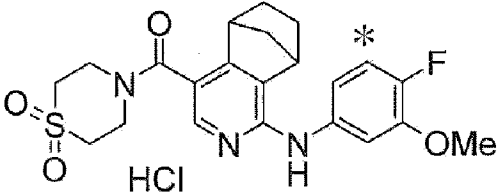
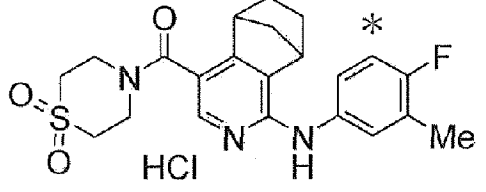
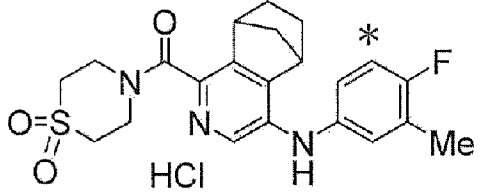
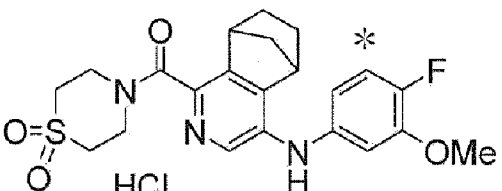
Пр.	Структура
129	
130	
131	
132 -1	
132 -2	
133 -1	
133 -2	

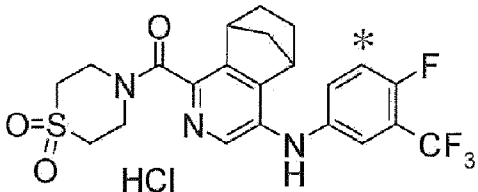
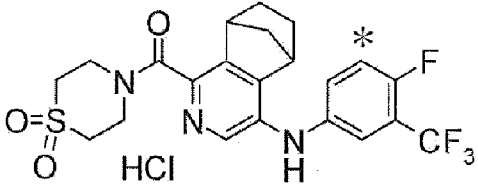
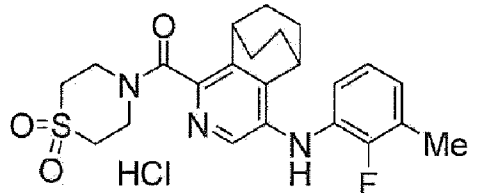
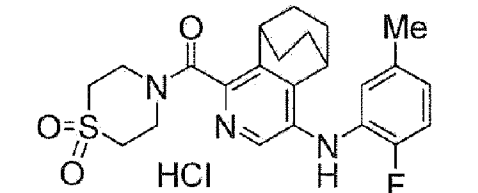
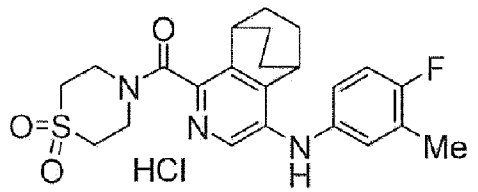
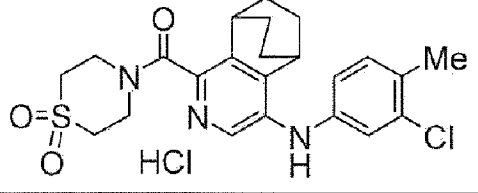
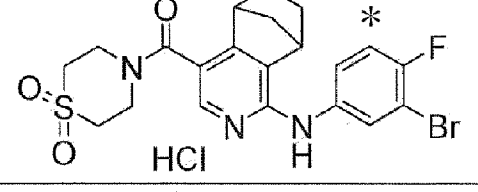
Пр.	Структура
134	
135 -1	
135 -2	
136 -1	
136 -2	
137	
138	

Пр.	Структура
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

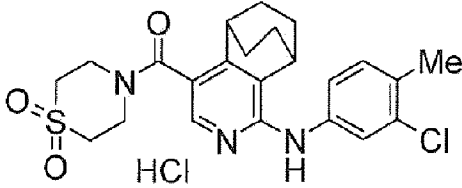
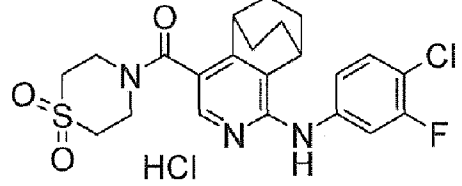
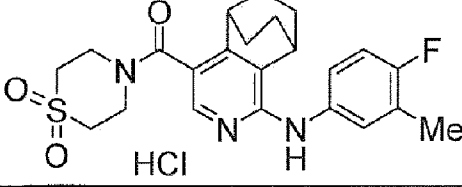
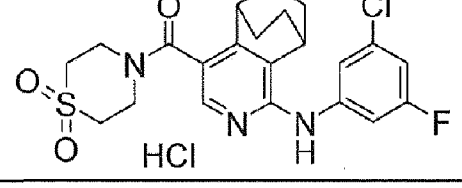
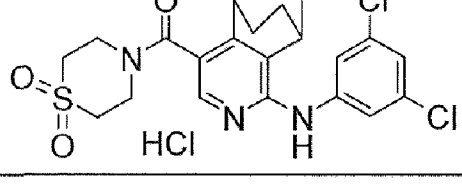
Пр.	Структура
146	
147 -1	
147 -2	
148	
149	
150	
151	

Пр.	Структура
152 -1	
152 -2	
153 -1	
153 -2	
154	
155	
156	

Пр.	Структура
157	
158 -1	
158 -2	
159	
160	
161	
162	

Пр.	Структура
163 -1	
163 -2	
164	
165	
166	
167	
168	

Пр.	Структура
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

Пр.	Структура
176	 <chem>Cc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C3C4CC5C3CC4)cc2C(=O)N6CCNS(=O)(=O)CC6.Cl</chem>
177	 <chem>Fc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C3C4CC5C3CC4)cc2C(=O)N6CCNS(=O)(=O)CC6.Cl</chem>
178	 <chem>Cc1ccc(F)cc1Nc2nc(C3C4CC5C3CC4)cc2C(=O)N6CCNS(=O)(=O)CC6.Cl</chem>
179	 <chem>Fc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C3C4CC5C3CC4)cc2C(=O)N6CCNS(=O)(=O)CC6.Cl</chem>
180	 <chem>Clc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C3C4CC5C3CC4)cc2C(=O)N6CCNS(=O)(=O)CC6.Cl</chem>

Пр.	Син.	Дані
1	1	ЯМР1: 1,63-1,86 (4Н, м), 2,38-2,72 (4Н, м), 3,12-3,38 (2Н, м), 3,40-3,70 (6Н, м), 6,95 (1Н, ддд, J=0,7, 1,9, 8,6 Гц), 7,26 (1Н, т, J=7,9 Гц), 7,6-7,66 (1Н, м), 7,83 (1Н, с), 7,88 (1Н, т, J=1,9 Гц), 8,04 (1Н, с); ESI+:372
2	2	ЯМР1: 1,7-1,81 (4Н, м), 2,59-2,65 (2Н, м), 2,98-3,05 (2Н, м), 3,42-3,49 (4Н, м), 3,61-3,7 (4Н, м), 6,98 (1Н, дд, J=2, 7,9 Гц), 7,07 (1Н, дд, J=2,1, 8,2 Гц), 7,13 (1Н, т, J=2 Гц), 7,3 (1Н, дд, J=7,9, 8,2 Гц), 7,94 (1Н, с), 8,19 (1Н, с); ESI+:408
3	3	ЯМР1: 1,61-1,73 (4Н, м), 1,87-2,14 (4Н, м), 2,59-2,69 (2Н, м), 2,81-2,89 (2Н, м), 3,21-3,24 (2Н, м), 3,76-3,79 (2Н, м), 7,7 (1Н, дд, J=7,7, 8 Гц), 7,85 (1Н, дд, J=1,9, 8 Гц), 7,96 (1Н, дд, J=1,9, 7,7 Гц), 8,04 (1Н, т, J=1,9 Гц), 9,02 (1Н, с); ESI+:455
4	4	ЯМР1: 1,44-1,90 (18Н, м), 2,38-2,56 (2Н, м), 3,22-3,79 (10Н, м), 4,00-4,11 (1Н, м), 7,22-7,62 (1Н, м), 7,71 (1Н, с); ESI+:372
5-1	5	ЯМР1: 1,10-1,21 (2Н, м), 1,55 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,70 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,90-2,01 (2Н, м), 3,18-3,35 (4Н, м), 3,58-3,64 (2Н, м), 3,78-4,14 (4Н, м), 7,09-7,15 (1Н, м), 7,29 (1Н, дд, J=6,4, 2,8 Гц), 7,35 (1Н, т, J=9,0 Гц), 8,18 (1Н, с), 8,55 (1Н, ушир.с); ESI+:450, 452; [α] <sub>D</sub> : -91,25 (с=0,320, MeOH)
5-2	5	ЯМР1: 1,10-1,21 (2Н, м), 1,55 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,70 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,90-2,01 (2Н, м), 3,18-3,35 (4Н, м), 3,58-3,64 (2Н, м), 3,78-4,14 (4Н, м), 7,09-7,15 (1Н, м), 7,29 (1Н, дд, J=6,4, 2,8 Гц), 7,35 (1Н, т, J=9,0 Гц), 8,18 (1Н, с), 8,55 (1Н, ушир.с); ESI+:450/452; [α] <sub>D</sub> : +116,73 (с=0,245, MeOH)
6	6	ЯМР1: 1,2-1,35 (5Н, м), 1,75-1,88 (5Н, м), 3,01-3,06 (1Н, м), 3,3-3,34 (2Н, кв.), 3,5-3,55 (1Н, м), 3,6-3,64 (4Н, м), 7,00 (1Н, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,33 (1Н, дд, J=8,0, 8,0 Гц), 7,70 (1Н, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 8,05 (1Н, д, J=2,0 Гц), 8,78 (1Н, с); ESI+:399
7-1	7	ЯМР1: 1,09-1,19 (2Н, м), 1,53 (1Н, д, J=9 Гц), 1,68 (1Н, д, J=9 Гц), 1,89-1,95 (2Н, м), 3,2-3,3 (4Н, м), 3,57-3,62 (2Н, м), 3,82-3,96 (4Н, м), 6,89-6,93 (1Н, м), 7,10 (1Н, ддд, J=2,7, 7, 12,7 Гц), 7,3-7,37 (1Н, м), 8,18 (1Н, с), 8,43 (1Н, ушир.с); ESI+:434; [α] <sub>D</sub> : -102,4 (с=0,275, MeOH)
7-2	7	ЯМР1: 1,09-1,19 (2Н, м), 1,53 (1Н, д, J=9 Гц), 1,68 (1Н, д, J=9 Гц), 1,89-1,95 (2Н, м), 3,2-3,3 (4Н, м), 3,57-3,62 (2Н, м), 3,82-3,96 (4Н, м), 6,89-6,93 (1Н, м), 7,10 (1Н, ддд, J=2,7, 7, 12,7 Гц), 7,3-7,37 (1Н, м), 8,18 (1Н, с), 8,43 (1Н, ушир.с); ESI+:434; [α] <sub>D</sub> : +103,2 (с=0,310, MeOH)
8	8	ЯМР1: 1,45-1,54 (1Н, м), 1,56-1,63 (2Н, м), 1,64-1,75 (5Н, м), 1,76-1,84 (2Н, ), 1,96-2,13 (8Н, м), 2,25 (2Н, ушир.с), 2,42-2,51 (1Н, м), 2,55-2,66 (1Н, м), 3,58-3,84 (8Н, м), 7,93 (1Н, с); ESI+:460
9	9	ЯМР1: 1,63-1,85 (10Н, м), 1,97-2,19 (6Н, м), 2,38-2,51 (3Н, м), 2,74-2,81 (2Н, м), 2,83-2,9 (4Н, м), 3,01-3,08 (4Н, м), 3,59 (2Н, с), 4,05 (1Н, с), 7,99 (1Н, с); ESI+:466

Таблиця 90

Пр.	Син.	Дані
10	1	ЯМР1: 1,67-1,79 (4Н, м), 2,56-2,62 (2Н, м), 2,65-2,72 (2Н, м), 3,1-3,18 (2Н, м), 3,22-3,3 (2Н, м), 3,56-3,64 (2Н, м), 4,03-4,1 (2Н, м), 6,84-6,9 (2Н, м), 6,95 (1Н, т, J=2,1 Гц), 7,22 (1Н, т, J=8,1 Гц), 7,8 (1Н, с), 8,2 (1Н, с); ESI+:420; Темп.: 250,5
11	4	ЯМР1: 1,02-1,20 (4Н, м), 1,36-1,84 (10Н, м), 2,24-2,36 (2Н, м), 2,38-2,52 (2Н, м), 3,23-3,78 (8Н, м), 6,80-7,40 (1Н, ушир.с), 7,74 (1Н, с), 12,70-13,50 (1Н, ушир.с); ESI+:356
12	1	ЯМР1: 1,02-1,84 (14Н, м), 2,18-2,44 (4Н, м), 3,04-3,30 (4Н, м), 3,62-3,88 (4Н, м), 5,00-5,60 (1Н, ушир.с), 6,55 (1Н, с), 7,84 (1Н, с); ESI+:404
13	4	ЯМР1: 1,38-1,46 (2Н, м), 1,55-1,90 (12Н, м), 2,20-2,30 (2Н, м), 2,36-2,44 (2Н, м), 3,20-3,80 (10Н, м), 4,10-4,22 (1Н, м), 7,08-7,40 (1Н, ушир.с), 7,72 (1Н, с), 13,22-13,62 (1Н, ушир.с); ESI+:370
14	1	ЯМР1: 1,34-1,84 (16Н, м), 2,16-2,32 (4Н, м), 3,06-3,24 (4Н, м), 3,48-4,18 (4Н, м), 4,25-4,40 (1Н, м), 5,48 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,80 (1Н, с); ESI+:418
15	1	ЯМР1: 1,00-1,70 (8Н, м), 1,90-2,26 (4Н, м), 2,57-2,92 (4Н, м), 3,13-3,25 (4Н, м), 3,73-3,95 (4Н, м), 5,85 (1Н, ушир.с), 7,88-8,00 (2Н, м); ESI+:390
16	1	ЯМР1: 1,70-1,79 (2Н, м), 1,81-1,91 (2Н, м), 2,61-2,72 (2Н, м), 3,20-3,34 (2Н, ушир.м), 3,46-3,76 (8Н, ушир.м), 6,86-6,93 (1Н, м), 7,35-7,42 (1Н, м), 7,72-7,78 (1Н, м), 7,85 (1Н, ушир.с), 7,87 (1Н, с), 8,18 (1Н, с); ESI+:422; Темп.: 129,5
17	1	ЯМР1: 1,69-1,79 (2Н, м), 1,80-1,91 (2Н, м), 2,60-2,71 (2Н, м), 3,00-3,35 (6Н, ушир.м), 3,72 (4Н, ушир.с), 6,88-6,94 (1Н, м), 7,36-7,43 (1Н, м), 7,71-7,77 (1Н, м), 7,88 (1Н, ушир.с), 8,04 (1Н, с), 8,21 (1Н, с); ESI+:470,3
18	1	ЯМР1: 1,6-1,68 (2Н, м), 1,71-1,88 (8Н, м), 2-2,23 (6Н, м), 2,41-2,45 (3Н, м), 2,57-2,65 (2Н, м), 3,12-3,25 (4Н, м), 3,56-3,64 (2Н, м), 4-4,07 (2Н, м), 4,34 (1Н, с), 8,08 (1Н, с); ESI+:480
19	4	ЯМР1: 1,66-1,73 (2Н, м), 1,75-1,84 (8Н, м), 2,01-2,26 (6Н, м), 2,43-2,52 (1Н, м), 2,55-2,62 (4Н, м), 3,13-3,2 (2Н, м), 3,5-3,56 (2Н, м), 3,61-3,71 (4Н, м), 6,55 (1Н, с), 8,16 (1Н, с); ESI+:432
20	1	1Н ЯМР1: 1,57-1,67 (2Н, м), 1,69-1,87 (8Н, м), 2-2,23 (6Н, м), 2,43-2,53 (3Н, м), 2,62-2,83 (2Н, м), 3,71 (1Н, дд, J=4,3, 10,4 Гц), 3,86 (1Н, дд, J=4,3, 9,6 Гц), 4,17 (1Н, дд, J=6,8, 10,4 Гц), 4,22 (1Н, дд, J=6,8, 9,6 Гц), 4,33 (1Н, ушир.с), 4,4-4,48 (1Н, м), 5,66 (1Н, д, J=6,2 Гц), 8,04 (1Н, с); ESI+:418
21	1	ЯМР1: 1,05-1,17 (2Н, м), 1,29-1,4 (1Н, м), 1,4-1,57 (4Н, м), 1,6-1,81 (5Н, м), 2,19-2,26 (2Н, м), 2,31-2,59 (5Н, м), 3,09-3,18 (2Н, м), 3,43-3,51 (2Н, м), 3,55-3,68 (4Н, м), 4,61 (1Н, д, J=5,7 Гц), 7,59 (1Н, с); ESI+:356

Таблиця 91

Пр.	Син.	Дані
22	1	ЯМР1: 1,05-1,3 (3Н, м), 1,4-1,57 (4Н, м), 1,6-1,81 (5Н, м), 2,19-2,27 (2Н, м), 2,31-2,5 (3Н, м), 2,55-2,64 (2Н, м), 3,08-3,17 (2Н, м), 3,18-3,25 (2Н, м), 3,55-3,64 (2Н, м), 3,97-4,08 (2Н, м), 4,7 (1Н, д, J=5,7 Гц), 7,61 (1Н, с); ESI+:404
23	1	ЯМР1: 1,69-1,79 (4Н, м), 1,88-2,12 (4Н, м), 2,56-2,69 (4Н, м), 3,24-3,32 (2Н, м), 3,73-3,8 (2Н, м), 7,28 (1Н, т, J=2,2 Гц), 8,02 (1Н, д, J=2,2 Гц), 8,04 (1Н, с), 8,18 (1Н, д, J=2,2 Гц), 8,24 (1Н, с); ESI+:407
24	1	ЯМР1: 1,68-1,78 (2Н, м), 1,81-1,91 (2Н, м), 2,58-2,69 (2Н, м), 3,20-3,33 (2Н, ушир.м), 3,48-3,77 (8Н, ушир.м), 7,31-7,37 (1Н, м), 7,67 (1Н, ддд, J=2,7, 4,3, 9,0 Гц), 7,85 (1Н, с), 8,02 (1Н, дд, J=2,7, 6,9 Гц), 8,07 (1Н, с); ESI+:390
25	1	ЯМР1: 1,68-1,78 (2Н, м), 1,80-1,91 (2Н, м), 2,57-2,70 (2Н, м), 3,00-3,38 (6Н, ушир.м), 3,72 (4Н, ушир.с), 7,31-7,38 (1Н, м), 7,68 (1Н, ддд, J=2,7, 4,3, 9,0 Гц), 8,01 (1Н, с), 8,03 (1Н, дд, J=2,7, 6,9 Гц), 8,10 (1Н, с); ESI+:438
26	1	ЯМР1: 1,68-1,80 (2Н, м), 1,81-1,93 (2Н, м), 2,59-2,77 (2Н, м), 3,16-3,35 (2Н, ушир.м), 3,48-3,79 (8Н, ушир.м), 7,39-7,47 (1Н, м), 7,85 (1Н, с), 8,06-8,18 (2Н, м), 8,24 (1Н, с); ESI+:424
27	4	ЯМР1: 1,09-1,32 (4Н, м), 1,42-1,59 (5Н, м), 1,61-1,82 (6Н, м), 2,22-2,28 (2Н, м), 2,96-3,02 (2Н, м), 3,03 (3Н, с), 3,32-3,4 (2Н, м), 3,62-3,7 (2Н, м), 6,55 (1Н, с), 7,65 (1Н, с), 8,71 (1Н, ушир.с); ESI+:392
28	1	ЯМР1: 3,18-3,28 (4Н, м), 3,80-4,00 (4Н, м), 4,19-4,32 (4Н, м), 7,01 (1Н, д, J=8 Гц), 7,31 (1Н, т, J=8 Гц), 7,66 (1Н, д, J=8 Гц), 7,95 (1Н, с), 8,18 (1Н, с), 8,53 (1Н, с); ESI+:424/426
29	1	ЯМР1: 1,68-1,78 (2Н, м), 1,80-1,91 (2Н, м), 2,58-2,72 (2Н, м), 3,00-4,53 (10Н, ушир.м), 7,40-7,49 (1Н, м), 8,02 (1Н, с), 8,06-8,13 (1Н, м), 8,18 (1Н, дд, J=2,7, 6,0 Гц), 8,27 (1Н, с); ESI+:472
30	1	ЯМР1: 1,63-1,90 (4Н, м), 2,46-2,70 (4Н, м), 3,02-3,36 (4Н, м), 3,54-3,90 (3Н, м), 4,18-4,45 (1Н, м), 6,93-6,98 (1Н, м), 7,27 (1Н, т, J=8,1 Гц), 7,62-7,65 (1Н, м), 7,90 (1Н, т, J=2,0 Гц), 8,00 (1Н, с), 8,07 (1Н, с); ESI+:420; Темп.: 168,1
31	2	ЯМР1: 1,71-1,81 (4Н, м), 2,61-2,67 (2Н, м), 2,99-3,06 (2Н, м), 3,42-3,49 (4Н, м), 3,63-3,69 (4Н, м), 7,26 (1Н, д, J=7,9 Гц), 7,35-7,41 (2Н, м), 7,5 (1Н, дд, J=7,9, 8,2 Гц), 8,1 (1Н, с), 8,22 (1Н, с); ESI+:442
32	1	ЯМР1: 1,68-1,78 (4Н, м), 2,57-2,71 (4Н, м), 3,12-3,19 (2Н, м), 3,48-3,55 (2Н, м), 3,66 (4Н, ушир.с), 7,24 (1Н, дд, J=2,3, 8,2 Гц), 7,41 (1Н, ушир.с), 7,5 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,61 (1Н, дд, J=7,8, 8,2 Гц), 8,05 (1Н, с); ESI+:407
33	1	ЯМР1: 1,67-1,79 (4Н, м), 2,59-2,77 (4Н, м), 3,09-3,18 (2Н, м), 3,25-3,32 (2Н, м), 3,56-3,65 (2Н, м), 4,03-4,13 (2Н, м), 7,28 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,43 (1Н, ушир.с), 7,52 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,62 (1Н, дд, J=7,8, 8,2 Гц), 8,04 (1Н, с); ESI+:455

Таблиця 92

Пр.	Син.	Дані
34	1	ЯМР1: 1,67-1,78 (4Н, м), 1,88-2,12 (4Н, м), 2,61-2,75 (4Н, м), 3,2-3,27 (2Н, м), 3,73-3,8 (2Н, м), 7,17-7,19 (1Н, м), 7,36-7,4 (3Н, м), 8,24 (1Н, с); ESI+:423
35	1	ЯМР1: 1,90-2,15 (2Н, м), 2,75-2,92 (4Н, м), 3,38-3,65 (8Н, м), 6,95 (1Н, дд, J=10, 2 Гц), 7,28 (1Н, т, J=10 Гц), 7,70 (1Н, дд, J=10,2 Гц), 7,98 (1Н, с), 8,00 (1Н, т, J=2 Гц), 8,43 (1Н, с); ESI+:358/360
36	1	ЯМР1: 1,68-1,79 (4Н, м), 2,59-2,61 (2Н, м), 2,67-2,7 (2Н, м), 3,11-3,17 (2Н, м), 3,23-3,28 (2Н, м), 3,59-3,62 (2Н, м), 4,05-4,08 (2Н, м), 7,13 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,19 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,24 (1Н, ушир.с), 7,43 (1Н, дд, J=7,7, 8,2 Гц), 7,98 (1Н, с), 8,23 (1Н, с); ESI+:454; Темп.: 183,2
37	1	ЯМР1: 1,67-1,79 (4Н, м), 2,56-2,62 (2Н, м), 2,65-2,71 (2Н, м), 3,11-3,17 (2Н, м), 3,23-3,29 (2Н, м), 3,59-3,62 (2Н, м), 4,05-4,08 (2Н, м), 6,76 (1Н, д, J=8,2 Гц), 6,86 (1Н, ушир.с), 6,94 (1Н, дд, J=1,7, 8,2 Гц), 7,32 (1Н, т, J=8,2 Гц), 7,93 (1Н, с), 8,23 (1Н, с); ESI+:470
38	4	ЯМР1: 0,99 (3Н, с), 1,04 (3Н, с), 1,07-1,24 (2Н, м), 1,33-1,42 (1Н, м), 1,49-1,63 (3Н, м), 1,64-1,76 (3Н, м), 1,77-1,86 (2Н, м), 1,92-2,04 (1Н, м), 2,32-2,46 (1Н, м), 2,44-2,58 (1Н, м), 2,54-2,68 (2Н, м), 3,02-3,38 (4Н, ушир.м), 3,59-3,84 (4Н, ушир.м), 4,20-4,33 (1Н, м), 7,39 (1Н, ушир.с), 8,00 (1Н, с); ESI+:420
39	1	ЯМР1: 1-1,16 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=8,8 Гц), 1,65 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,86-1,96 (2Н, м), 3,38-3,68 (9Н, м), 3,84 (1Н, ушир.с), 6,9-6,94 (1Н, м), 7,26 (1Н, т, J=8,1 Гц), 7,66-7,71 (1Н, м), 7,97 (1Н, с), 7,99 (1Н, т, J=2,1 Гц), 8,68 (1Н, с); ESI+:384
40	1	ЯМР1: 1,01-1,17 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,66 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,85-2 (2Н, м), 3,23 (4Н, ушир.с), 3,47 (1Н, ушир.с), 3,84 (1Н, ушир.с), 3,9 (4Н, ушир.с), 6,89-6,96 (1Н, м), 7,27 (1Н, т, J=8,1 Гц), 7,63-7,72 (1Н, м), 8,01 (1Н, т, J=2 Гц), 8,09 (1Н, с), 8,31 (1Н, с), 8,71 (1Н, с); ESI+:432
41	4	ЯМР1: 1,22-1,38 (4Н, м), 1,72-1,88 (4Н, м), 3,18 (3Н, ушир.с), 3,34 (2Н, ушир.с), 3,42 (1Н, ушир.с), 3,71 (2Н, ушир.с), 3,81 (3Н, с), 4,08 (2Н, ушир.с), 6,62 (1Н, дд, J=8,8, 2,4 Гц), 6,84 (1Н, д, J=2,4 Гц), 7,26 (1Н, д, J=8,8 Гц), 8,36 (1Н, с), 8,41 (1Н, ушир.с); ESI+:476/478
42	1	ЯМР1: 1,02-1,1 (2Н, м), 1,12 (6Н, с), 1,49 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,61 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,9-1,96 (2Н, м), 3,2-3,25 (2Н, м), 3,83 (1Н, ушир.с), 3,92 (1Н, ушир.с), 4,54 (1Н, с), 6,9-6,95 (1Н, м), 7,27 (1Н, т, J=8,1 Гц), 7,64-7,68 (1Н, м), 7,97 (1Н, т, J=6,1 Гц), 8,06 (1Н, т, J=2 Гц), 8,34 (1Н, с), 8,71 (1Н, с); ESI+:386
43	1	ЯМР1: 1,63-1,72 (2Н, м), 1,74-1,84 (2Н, м), 2,07-2,17 (3Н, м), 2,20-2,31 (3Н, м), 2,35-2,46 (8Н, м), 3,24 (4Н, ушир.с), 3,76 (4Н, ушир.с), 5,36 (1Н, с), 7,90 (1Н, с); ESI+:498

Таблиця 93

Пр.	Син.	Дані
44	4	ЯМР1: 0,75-0,90 (2H, м), 0,90 (1,5 H, с), 0,91 (1,5 H, с), 0,99 (3H, с), 1,04 (3H, с), 1,35-1,43 (1H, м), 1,48-1,59 (2H, м), 1,66-1,75 (2H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 1,86-1,99 (2H, м), 2,33-2,46 (1H, м), 2,45-2,54 (1H, м), 2,55-2,66 (2H, м), 3,03-3,34 (4H, ушир.м), 3,60-3,84 (4H, ушир.м), 4,25-4,38 (1H, м), 7,42 (1H, ушир.с), 7,99 (1H, с); ESI+:434
45	4	ЯМР1: 0,76-0,89 (2H, м), 0,90 (1,5 H, с), 0,91 (1,5 H, с), 0,99 (3H, с), 1,03 (3H, с), 1,35-1,44 (1H, м), 1,48-1,61 (2H, м), 1,67-1,76 (2H, м), 1,76-2,00 (4H, м), 2,35-2,46 (1H, м), 2,45-2,56 (1H, м), 2,59-2,78 (2H, м), 3,24-3,42 (4H, ушир.м), 3,52-3,78 (4H, ушир.м), 4,18-4,32 (1H, м), 7,39 (1H, ушир.с), 7,74 (1H, с); ESI+:386
46	4	ЯМР1: 0,99 (3H, с), 1,04 (3H, с), 1,08-1,24 (2H, м), 1,15 (6H, с), 1,34-1,42 (1H, м), 1,52-1,63 (3H, м), 1,65-1,76 (3H, м), 1,76-1,84 (2H, м), 1,90-1,99 (1H, м), 2,35-2,46 (1H, м), 2,45-2,54 (1H, м), 2,77-2,83 (2H, м), 3,22 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,18-4,30 (1H, м), 7,44 (1H, ушир.с), 7,80 (1H, с), 8,46 (1H, ушир.с); ESI+:374
47	4	ЯМР1: 0,99 (3H, с), 1,03 (3H, с), 1,06-1,24 (2H, м), 1,34-1,43 (1H, м), 1,51-1,63 (3H, м), 1,63-1,77 (3H, м), 1,77-1,87 (2H, м), 1,93-2,02 (1H, м), 2,34-2,46 (1H, м), 2,45-2,55 (1H, м), 2,59-2,79 (2H, м), 3,33 (4H, ушир.с), 3,66 (4H, ушир.с), 4,12-4,25 (1H, м), 7,41 (1H, ушир.с), 7,75 (1H, с); ESI+:372
48	4	ЯМР1: 0,99 (3H, с), 1,04 (3H, с), 1,08-1,25 (2H, м), 1,30 (6H, с), 1,34-1,42 (1H, м), 1,51-1,63 (3H, м), 1,65-1,85 (5H, м), 1,90-1,99 (1H, м), 2,34-2,45 (1H, м), 2,44-2,54 (1H, м), 2,73-2,81 (2H, м), 3,48 (2H, ушир.с), 4,19-4,32 (1H, м), 7,40 (1H, ушир.с), 7,72 (1H, с), 7,94 (1H, ушир.с); ESI+:373
49	1	ЯМР1: 1,06-1,18 (2H, м), 1,51 (1H, д, J=9 Гц), 1,66 (1H, д, J=9 Гц), 1,85-1,97 (2H, м), 3,36-3,57 (6H, м), 3,65 (4H, ушир.с), 6,87 (1H, дд, J=1,6, 7,9 Гц), 6,94-6,99 (2H, м), 7,24 (1H, дд, J=7,9, 8,1 Гц), 8,17 (1H, с), 8,32 (1H, с); ESI+:384
50	1	ЯМР1: 1,06-1,21 (2H, м), 1,51 (1H, д, J=9 Гц), 1,66 (1H, д, J=9 Гц), 1,85-1,99 (2H, м), 3,18-3,29 (4H, м), 3,51 (1H, ушир.с), 3,6 (1H, ушир.с), 3,82-4,14 (4H, м), 6,9 (1H, дд, J=1,5, 7,8 Гц), 6,98-7,03 (2H, м), 7,26 (1H, дд, J=7,8, 8,1 Гц), 8,18 (1H, с), 8,38 (1H, с); ESI+:432
51	1	ЯМР1: 0,967 (3H, с), 0,974 (1,5 H, с), 0,98 (1,5 H, с), 1,01-1,27 (6H, м), 1,32-1,47 (2H, м), 1,48-1,68 (4H, м), 1,81-1,90 (1H, м), 1,91-2,04 (1H, м), 3,19-3,29 (4H, м), 3,43 (1H, с), 3,62 (1H, с), 3,84-4,01 (4H, м), 4,03-4,16 (1H, м), 6,14 (1H, т, J=8,6 Гц), 7,91 (1H, с); ESI+:432
52	1	ЯМР1: 1,73-1,90 (4H, м), 2,61-2,75 (2H, м), 2,75-2,84 (2H, м), 3,02-3,37 (4H, ушир.м), 3,50-3,86 (4H, ушир.м), 7,49-7,54 (1H, м), 7,58 (1H, с), 7,60-7,65 (1H, м), 7,67-7,73 (1H, м), 7,95 (1H, с); ESI+:455; Темп.: 181,9

Таблиця 94

Пр.	Син.	Дані
53	1	ЯМР1: 1,66-1,79 (3Н, м), 1,81-1,93 (3Н, м), 2,53-2,69 (4Н, м), 3,35-3,43 (2Н, м), 3,56-3,63 (1Н, м), 3,64-3,82 (5Н, м), 7,40-7,47 (1Н, м), 7,85 (1Н, с), 8,08-8,16 (2Н, м), 8,23 (1Н, с); ESI+:438
54	4	ЯМР1: 1,1-1,19 (2Н, м), 1,57 (1Н, д, J=9 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9 Гц), 1,92-2,01 (2Н, м), 3,35-3,74 (10Н, м), 6,87 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,02 (1Н, ушир.с), 7,12 (1Н, дд, J=1,6, 8,2 Гц), 7,39 (1Н, т, J=8,2 Гц), 8,26 (1Н, с), 8,72 (1Н, с); ESI+:434
55	1	ЯМР1: 1,05-1,22 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=9 Гц), 1,67 (1Н, д, J=9 Гц), 1,85-1,99 (2Н, м), 3,19-3,3 (4Н, м), 3,51 (1Н, ушир.с), 3,6 (1Н, ушир.с), 3,83-4,13 (4Н, м), 6,81 (1Н, д, J=8,2 Гц), 6,92 (1Н, ушир.с), 7,05 (1Н, дд, J=1,6, 8,2 Гц), 7,35 (1Н, т, J=8,2 Гц), 8,2 (1Н, с), 8,49 (1Н, с); ESI+:482
56	4	ЯМР1: 1,07-1,13 (8Н, м), 1,53 (1Н, д, J=9 Гц), 1,65 (1Н, д, J=9 Гц), 1,88-2 (2Н, м), 3,2-3,3 (2Н, м), 3,55 (1Н, ушир.с), 4,31-4,36 (2Н, м), 6,83 (1Н, д, J=8,2 Гц), 6,96 (1Н, ушир.с), 7,08 (1Н, дд, J=1,5, 8,2 Гц), 7,36 (1Н, т, J=8,2 Гц), 8,26 (1Н, с), 8,3 (1Н, т, J=6 Гц), 8,6 (1Н, с); ESI+:436
57	4	ЯМР1: 1,12-1,18 (2Н, м), 1,57 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,71 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,93-1,99 (2Н, м), 3,36-3,71 (10Н, м), 7,39-7,45 (3Н, м), 8,22 (1Н, с), 8,69 (1Н, с); ESI+:436
58	1	ЯМР1: 1,06-1,21 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=9 Гц), 1,65 (1Н, д, J=9 Гц), 1,86-1,99 (2Н, м), 3,18-3,29 (4Н, м), 3,49 (1Н, ушир.с), 3,6 (1Н, ушир.с), 3,84-4,12 (4Н, м), 7,31-7,43 (3Н, м), 8,16 (1Н, с), 8,45 (1Н, с); ESI+:484
59	1	ЯМР1: 1,06-1,21 (2Н, м), 1,50 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,65 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,87-1,96 (2Н, м), 3,18-3,30 (4Н, м), 3,50 (1Н, ушир.с), 3,60 (1Н, ушир.с), 3,83-4,14 (4Н, м), 7,02-7,07 (1Н, м), 7,18 (1Н, дд, J=6,4, 2,8 Гц), 7,31 (1Н, т, J=9,0 Гц), 8,13 (1Н, с), 8,28 (1Н, ушир.с); ESI+:450/452
60	1	ЯМР1: 0,96 (3Н, с), 0,98 (3Н, с), 1,03-1,18 (2Н, м), 1,21-1,31 (1Н, м), 1,32-1,40 (1Н, м), 1,44-1,54 (1Н, м), 1,51-1,63 (2Н, м), 1,63-1,74 (3Н, м), 1,74-1,83 (2Н, м), 1,83-1,92 (1Н, м), 1,93-2,02 (1Н, м), 2,27-2,39 (2Н, м), 2,42-2,57 (2Н, м), 3,36-3,45 (2Н, м), 3,53-3,61 (1Н, м), 3,63-3,78 (5Н, м), 4,08-4,20 (1Н, м), 5,37 (1Н, д, J=7,9 Гц), 7,68 (1Н, с); ESI+:386
61	4	ЯМР1: 1,05-1,28 (2Н, м), 1,58 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,73 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,04 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,90 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,02 (1Н, д, J=8,0 Гц), 7,47 (1Н, дд, J=8,0, 8,2 Гц), 7,73 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,87 (1Н, с), 8,12 (1Н, с), 9,39 (1Н, ушир.с); ESI+:482
62	4	ЯМР1: 1,06-1,16 (1Н, м), 1,17-1,26 (1Н, м), 1,58 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,06 (2Н, м), 3,49 (1Н, с), 3,54 (4Н, ушир.с), 3,65 (4Н, ушир.с), 3,91 (1Н, с), 7,04 (1Н, д, J=7,9 Гц), 7,48 (1Н, дд, J=7,9, 8,1 Гц), 7,71 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,81 (1Н, с), 7,99 (1Н, с), 9,54 (1Н, ушир.с); ESI+:434

Пр.	Син.	Дані
63	1	ЯМР1: 1,05-1,22 (2H, м), 1,56 (1H, д, J=8,7 Гц), 1,70 (1H, д, J=8,7 Гц), 1,89-2,03 (2H, м), 3,46 (1H, с), 3,53 (4H, ушир.с), 3,64 (4H, ушир.с), 3,86 (1H, с), 7,39-7,48 (1H, м), 7,99 (1H, с), 8,15-8,25 (2H, м), 8,80 (1H, с); ESI+:436
64	1	ЯМР1: 1,06-1,19 (2H, м), 1,50 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,65 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,84-1,97 (2H, м), 3,36-3,44 (1H, м), 3,45-3,57 (5H, м), 3,60-3,71 (4H, м), 6,98-7,04 (1H, м), 7,14 (1H, дд, J=6,6, 2,4 Гц), 7,29 (1H, т, J=9,0 Гц), 8,12 (1H, с), 8,29 (1H, ушир.с); ESI+:402
65	4	ЯМР1: 1,06-1,16 (1H, м), 1,16-1,25 (1H, м), 1,58 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,72 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,06 (2H, м), 3,28 (4H, ушир.с), 3,53 (1H, с), 3,89 (1H, с), 3,93 (4H, ушир.с), 7,47-7,54 (1H, м), 8,07-8,13 (1H, м), 8,10 (1H, с), 8,20 (1H, дд, J=2,6, 6,3 Гц), 9,33 (1H, ушир.с); ESI+:484
66	4	ЯМР1: 1,00 (3H, с), 1,02 (1,5 H, с), 1,03 (1,5 H, с), 1,05-1,20 (4H, м), 1,34-1,51 (2H, м), 1,52-1,76 (5H, м), 1,90-2,08 (3H, м), 3,46 (1H, с), 3,54 (4H, ушир.с), 3,70 (4H, ушир.с), 3,88 (0,5 H, с), 3,94 (0,5 H, с), 4,06-4,20 (1H, м), 7,80 (1H, с), 8,09 (1H, ушир.с); ESI+:384
67	4	ЯМР1: 1,00 (3H, с), 1,02 (1,5 H, с), 1,03 (1,5 H, с), 1,05-1,19 (4H, м), 1,33-1,81 (8H, м), 1,86-2,08 (4H, м), 3,48-3,84 (9H, м), 3,88 (0,5 H, с), 3,94 (0,5 H, с), 4,03-4,18 (1H, м), 7,80 (1H, с), 8,10 (1H, ушир.с); ESI+:398
68	4	ЯМР1: 1,08-1,17 (1H, м), 1,15 (6H, с), 1,16-1,24 (1H, м), 1,57 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,07 (2H, м), 3,26 (1H, дд, J=6,0, 13,1 Гц), 3,28 (1H, дд, J=6,1, 13,1 Гц), 3,89 (1H, с), 4,01 (1H, с), 7,52-7,61 (1H, м), 7,96-8,04 (1H, м), 8,14-8,22 (1H, м), 8,30 (1H, с), 8,36 (1H, ушир.с), 9,79 (1H, ушир.с); ESI+:438
69	4	ЯМР1: 1,09-1,23 (2H, м), 1,34 (6H, с), 1,57 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,70 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,09 (2H, м), 3,52 (2H, с), 3,88 (1H, с), 3,94 (1H, с), 7,52-7,60 (1H, м), 7,73 (1H, ушир.с), 7,94-8,04 (1H, м), 8,13-8,20 (1H, м), 8,22 (1H, с), 9,75 (1H, ушир.с); ESI+:438
70	4	ЯМР1: 1,07-1,17 (1H, м), 1,18-1,26 (1H, м), 1,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,74 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,06 (2H, м), 3,29 (4H, ушир.с), 3,54 (1H, с), 3,91 (1H, с), 3,94 (4H, ушир.с), 7,41 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,60 (1H, дд, J=7,6, 8,1 Гц), 8,01 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,13 (1H, с), 9,62 (1H, ушир.с); ESI+:466
71	1	ЯМР1: 1,06-1,22 (2H, м), 1,58 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,74 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,91-2,03 (2H, м), 3,46 (1H, с), 3,54 (4H, ушир.с), 3,64 (4H, ушир.с), 3,90 (1H, с), 7,24 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,51 (1H, дд, J=7,7, 8,3 Гц), 8,01 (1H, с), 8,15 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,88 (1H, с); ESI+:418
72	4	ЯМР1: 1,05-1,16 (1H, м), 1,16-1,27 (1H, м), 1,57 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,73 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,91-2,04 (2H, м), 3,28 (4H, ушир.с), 3,54 (1H, с), 3,88 (1H, с), 3,94 (4H, ушир.с), 7,40-7,48 (1H, м), 7,65 (1H, ддд, J=2,7, 4,1, 8,9 Гц), 8,04 (1H, дд, J=2,7, 6,7 Гц), 8,08 (1H, с), 9,41 (1H, ушир.с); ESI+:450

Пр.	Син.	Дані
73	1	ЯМР1: 1,05-1,21 (2Н, м), 1,55 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,69 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,89-2,03 (2Н, м), 3,45 (1Н, с), 3,53 (4Н, ушир.с), 3,64 (4Н, ушир.с), 3,86 (1Н, с), 7,31-7,37 (1Н, м), 7,73 (1Н, ддд, J=2,7, 4,2, 9,1 Гц), 7,99 (1Н, с), 8,14 (1Н, дд, J=2,7, 6,9 Гц), 8,72 (1Н, с); ESI+:402
74	1	ЯМР1: 1,05-1,21 (2Н, м), 1,55 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,70 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,91-2,02 (2Н, м), 3,27 (4Н, ушир.с), 3,51 (1Н, с), 3,87 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,36 (1Н, дд, J=9,3, 19,8 Гц), 7,48-7,55 (1Н, м), 8,04 (1Н, ддд, J=2,6, 7,5, 14,0 Гц), 8,10 (1Н, с), 8,87 (1Н, с); ESI+:434
75	1	ЯМР1: 1,05-1,22 (2Н, м), 1,55 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,69 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,90-2,04 (2Н, м), 3,46 (1Н, с), 3,53 (4Н, ушир.с), 3,64 (4Н, ушир.с), 3,86 (1Н, с), 7,34 (1Н, дд, J=9,3, 19,9 Гц), 7,48-7,56 (1Н, м), 7,99 (1Н, с), 8,04 (1Н, ддд, J=2,7, 7,5, 14,2 Гц), 8,74 (1Н, с); ESI+:386
76	1	ЯМР1: 0,98-1,13 (2Н, м), 1,45 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,54 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,73-2,19 (14Н, м), 2,38-2,47 (1Н, м), 3,38-3,76 (10Н, м), 4,89 (1Н, с), 7,99 (1Н, с); ESI+:444
77	1	ЯМР1: 0,97-1,15 (2Н, м), 1,45 (1Н, д, J=8,8 Гц), 1,54 (1Н, д, J=8,8 Гц), 1,73-1,93 (8Н, м), 1,99-2,2 (7Н, м), 2,41-2,49 (1Н, м), 3,23 (3Н, ушир.с), 3,56 (1Н, ушир.с), 3,75 (1Н, ушир.с), 3,88-4,11 (4Н, м), 5,02 (1Н, с), 8,02 (1Н, с); ESI+:492
78	1	ЯМР1: 1,08-1,2 (2Н, м), 1,52 (1Н, д, J=9 Гц), 1,68 (1Н, д, J=9 Гц), 3,18 (3Н, с), 3,37-3,7 (12Н, м), 7,28-7,36 (2Н, м), 7,46-7,51 (2Н, м), 8,23 (1Н, с), 8,6 (1Н, с); ESI+:428
79	1	ЯМР1: 1,07-1,23 (2Н, м), 1,52 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,68 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,86-1,99 (2Н, м), 3,17-3,31 (7Н, м), 3,5 (1Н, ушир.с), 3,61 (1Н, ушир.с), 3,85-4,13 (4Н, м), 7,33-7,38 (2Н, м), 7,49-7,53 (2Н, м), 8,24 (1Н, с), 8,65 (1Н, с); ESI+:476
80	1	ЯМР1: 1,07-1,2 (2Н, м), 1,52 (1Н, д, J=9 Гц), 1,68 (1Н, д, J=9 Гц), 1,86-2,12 (6Н, м), 3,19 (3Н, с), 3,47-3,82 (6Н, м), 7,31-7,37 (2Н, м), 7,47-7,52 (2Н, м), 8,23 (1Н, с), 8,61 (1Н, с); ESI+:462
81	1	ЯМР1: 1,08-1,2 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=8,8 Гц), 1,67 (1Н, д, J=8,8 Гц), 1,87-1,99 (2Н, м), 2,39-2,52 (3Н, м), 3,19 (3Н, с), 3,51 (1Н, ушир.с), 3,71-4,09 (4Н, м), 7,34-7,39 (2Н, м), 7,49-7,53 (2Н, м), 8,26 (1Н, с), 8,66 (1Н, с); ESI+:448
82	4	ЯМР1: 1,05-1,15 (2Н, м), 1,23 (3Н, с), 1,29 (1,5 Н, с), 1,30 (1,5 Н, с), 1,35-1,47 (1Н, м), 1,51-1,67 (2Н, м), 1,68-1,75 (1Н, м), 1,76-1,85 (1Н, м), 1,89-2,01 (3Н, м), 3,30 (4Н, ушир.с), 3,50 (4Н, ушир.с), 3,67-3,75 (1Н, м), 3,75-4,00 (3Н, м), 4,39-4,52 (1Н, м), 8,00 (0,5 Н, с), 8,01 (0,5 Н, с); ESI+:434

Пр.	Син.	Дані
83	4	ЯМР1: 1,04-1,15 (2H, м), 1,23 (3H, с), 1,28 (1,5 H, с), 1,29 (1,5 H, с), 1,35-1,48 (1H, м), 1,52-1,66 (2H, м), 1,68-1,75 (1H, м), 1,76-1,88 (1H, м), 1,89-2,03 (3H, м), 3,41-3,50 (5H, ушир.м), 3,64 (4H, ушир.с), 3,68-3,79 (2H, м), 3,86 (0,5 H, с), 3,92 (0,5 H, с), 4,32-4,45 (1H, м), 7,83 (1H, с); ESI+:386
84	1	ЯМР1: 1,06-1,20 (2H, м), 1,52 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,67 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,85-2,00 (2H, м), 3,36-3,44 (1H, м), 3,44-3,58 (5H, м), 3,60-3,72 (4H, м), 7,15 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,23 (1H, ушир.с), 7,25-7,30 (1H, м), 7,45 (1H, дд, J=7,8, 7,7 Гц), 8,20 (1H, с), 8,50 (1H, с); ESI+:418
85	1	ЯМР1: 1,06-1,23 (2H, м), 1,52 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,67 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,86-2,00 (2H, м), 3,18-3,30 (4H, м), 3,49 (1H, ушир.с), 3,61 (1H, ушир.с), 3,83-3,98 (2H, м), 3,98-4,15 (2H, м), 7,18 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,27 (1H, ушир.с), 7,29-7,34 (1H, м), 7,47 (1H, дд, J=8,0, 7,8 Гц), 8,21 (1H, с), 8,54 (1H, с); ESI+:466
86	1	ЯМР1: 1,06-1,20 (2H, м), 1,48 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,63 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,83-1,97 (2H, м), 2,25 (3H, с), 3,37-3,46 (1H, м), 3,47-3,58 (5H, м), 3,58-3,71 (4H, м), 6,71 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,82-6,89 (2H, м), 7,13 (1H, т, J=7,6 Гц), 8,02 (1H, с), 8,13 (1H, с); ESI+:364
87	1	ЯМР1: 1,05-1,22 (2H, м), 1,49 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,63 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,84-1,97 (2H, м), 2,26 (3H, с), 3,18-3,28 (4H, м), 3,55 (1H, ушир.с), 3,59 (1H, ушир.с), 3,85-4,13 (4H, м), 6,74 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,86-6,92 (2H, м), 7,15 (1H, т, J=7,6 Гц), 8,08 (1H, с), 8,13 (1H, с); ESI+:412
88	4	ЯМР1: 1,12-1,21 (2H, м), 1,58 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,73 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,93-2,02 (2H, м), 2,69-2,79 (1H, м), 2,92-3,05 (1H, м), 3,12-4,58 (10H, м), 7,11-7,17 (1H, м), 7,29-7,39 (2H, м), 8,19 (1H, с), 8,65 (1H, ушир.с); ESI+:432
89	1	ЯМР1: 1,08-1,18 (1H, м), 1,19-1,29 (1H, м), 1,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,76 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,07 (2H, м), 2,37 (3H, с), 3,29 (4H, ушир.с), 3,56 (1H, с), 3,85 (1H, с), 3,94 (4H, ушир.с), 7,03-7,13 (1H, м), 7,31-7,43 (3H, м), 8,02 (1H, с), 9,86 (1H, ушир.с); ESI+:412
90	1	ЯМР1: 1,03-1,19 (2H, м), 1,53 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,67 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,88-2,01 (2H, м), 2,31 (3H, с), 3,44 (1H, с), 3,53 (4H, ушир.с), 3,64 (4H, м), 3,86 (1H, с), 6,76 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,17 (1H, дд, J=7,4, 8,1 Гц), 7,56 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,95 (1H, с), 8,44 (1H, с); ESI+:364
91	1	ЯМР1: 1,36-1,46 (м, 2H), 1,63-1,82 (м, 6H), 1,83-1,93 (м, 4H), 2,11-2,16 (м, 1H), 2,35-2,42 (м, 2H), 2,49-2,58 (м, 4H), 3,22 (ушир.с, 4H), 3,79 (ушир.с, 4H), 5,68 (з, 1H), 7,85 (з, 1H); ESI+:404
92	1	ЯМР1: 0,99-1,09 (2H, м), 1,35-1,43 (2H, м), 1,44 (1H, д, J=8,7 Гц), 1,58 (1H, д, J=8,7 Гц), 1,67-1,79 (4H, м), 1,79-1,95 (6H, м), 2,10-2,16 (1H, м), 3,20-3,28 (4H, м), 3,42 (1H, с), 3,69 (1H, с), 3,85-4,02 (4H, м), 6,43 (1H, с), 7,91 (1H, с); ESI+:416

Пр.	Син.	Дані
93	1	ЯМР1: 0,98-1,09 (2Н, м), 1,35-1,43 (2Н, м), 1,44 (1Н, д, J=8,7 Гц), 1,57 (1Н, д, J=8,7 Гц), 1,67-1,84 (6Н, м), 1,85-1,96 (4Н, м), 2,10-2,15 (1Н, м), 3,37 (1Н, с), 3,44-3,58 (4Н, м), 3,61-3,66 (4Н, м), 3,68 (1Н, с), 6,36 (1Н, с), 7,80 (1Н, с); ESI+:368
94-1	5	ЯМР1: 1,06-1,21 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=9 Гц), 1,66 (1Н, д, J=9 Гц), 1,85-1,99 (2Н, м), 3,18-3,29 (4Н, м), 3,51 (1Н, ушир.с), 3,6 (1Н, ушир.с), 3,82-4,14 (4Н, м), 6,9 (1Н, дд, J=1,5, 7,8 Гц), 6,98-7,03 (2Н, м), 7,26 (1Н, дд, J=7,8, 8,1 Гц), 8,18 (1Н, с), 8,38 (1Н, с); ESI+:432
94-2	5	ЯМР1: 1,06-1,21 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=9 Гц), 1,66 (1Н, д, J=9 Гц), 1,85-1,99 (2Н, м), 3,18-3,29 (4Н, м), 3,51 (1Н, ушир.с), 3,6 (1Н, ушир.с), 3,82-4,14 (4Н, м), 6,9 (1Н, дд, J=1,5, 7,8 Гц), 6,98-7,03 (2Н, м), 7,26 (1Н, дд, J=7,8, 8,1 Гц), 8,18 (1Н, с), 8,38 (1Н, с); ESI+:432
95	1	ЯМР1: 1,10-1,21 (1Н, м), 1,24-1,34 (1Н, м), 1,62 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,81 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,96-2,09 (2Н, м), 3,28 (4Н, ушир.с), 3,59 (1Н, с), 3,61 (1Н, с), 3,84 (4Н, ушир.с), 7,49-7,54 (1Н, м), 7,58-7,64 (2Н, м), 7,67-7,73 (1Н, м), 8,05 (1Н, с); ESI+:467
96	1	ЯМР1: 1,09-1,19 (1Н, м), 1,23-1,32 (1Н, м), 1,63 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,81 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,95-2,09 (2Н, м), 3,35 (4Н, с), 3,52 (1Н, с), 3,61 (1Н, с), 3,63 (4Н, ушир.с), 7,48-7,53 (1Н, м), 7,56-7,64 (2Н, м), 7,65-7,72 (1Н, м), 7,94 (1Н, с); ESI+:419
97	4	ЯМР1: 1,27-1,31 (4Н, м), 1,77-1,82 (4Н, м), 3,09 (1Н, ушир.с), 3,26-3,3 (3Н, м), 3,5-3,55 (2Н, м), 3,68 (4Н, ушир.с), 6,86 (1Н, дд, J=1,7, 7,6 Гц), 6,91 (1Н, дд, J=1,7, 8,3 Гц), 6,96 (1Н, т, J=1,7 Гц), 7,24 (1Н, дд, J=7,6, 8,3 Гц), 8,33 (1Н, с), 8,41 (1Н, ушир.с); ESI+:398
98	4	ЯМР1: 1,27-1,3 (4Н, м), 1,76-1,8 (4Н, м), 3,15-3,2 (3Н, м), 3,27-3,34 (3Н, м), 3,69-3,74 (2Н, м), 4,06-4,11 (2Н, м), 6,85 (1Н, ддд, J=0,8, 2,0, 7,9 Гц), 6,9 (1Н, ддд, J=0,8, 2,1, 8,1 Гц), 6,96 (1Н, дд, J=2,0, 2,1 Гц), 7,24 (1Н, дд, J=7,9, 8,1 Гц), 8,33 (1Н, с), 8,40 (1Н, с); ESI+:446; Темп.: 165,3
99	4	ЯМР1: 1,05-1,13 (2Н, м), 1,44-1,54 (2Н, м), 1,55-1,63 (2Н, м), 1,64-1,78 (4Н, м), 1,87-2,03 (6Н, м), 2,06-2,15 (2Н, м), 2,26 (2Н, ушир.с), 3,50 (1Н, с), 3,64-4,03 (9Н, ушир.м), 7,98 (1Н, с); ESI+:472
100	4	ЯМР1: 1,04-1,14 (2Н, м), 1,44-1,55 (1Н, м), 1,56-1,63 (1Н, м), 1,56-1,63 (2Н, м), 1,65-1,78 (4Н, м), 1,88-2,02 (6Н, м), 2,07-2,15 (2Н, м), 2,26 (2Н, ушир.с), 3,45 (1Н, с), 3,47-3,80 (8Н, ушир.м), 3,94 (1Н, с), 7,88 (1Н, с); ESI+:424
101	4	ЯМР1: 1,24-1,43 (4Н, м), 1,75-1,90 (4Н, м), 3,14 (1Н, с), 3,33 (4Н, ушир.с), 3,68 (1Н, с), 3,79 (4Н, ушир.с), 7,09-7,16 (1Н, м), 7,36-7,43 (1Н, м), 7,57-7,62 (1Н, м), 7,85 (1Н, с), 8,14 (1Н, с), 9,25 (1Н, ушир.с); ESI+:446; Темп.: 159,1
102	4	ЯМР1: 1,24-1,45 (4Н, м), 1,77-1,92 (4Н, м), 3,10 (1Н, с), 3,36 (4Н, ушир.с), 3,67 (1Н, с), 3,70 (4Н, ушир.с), 7,08-7,15 (1Н, м), 7,35-7,42 (1Н, м), 7,56-7,62 (1Н, м), 7,84 (1Н, с), 8,01 (1Н, с), 9,22 (1Н, ушир.с); ESI+:398

Таблиця 99

Пр.	Син.	Дані
103	4	ЯМР1: 1,24-1,45 (4Н, м), 1,75-1,91 (4Н, м), 3,14 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,69 (1Н, с), 3,78 (4Н, ушир.с), 6,99-7,05 (1Н, м), 7,44-7,51 (1Н, м), 7,67-7,72 (1Н, м), 7,80 (1Н, с), 8,15 (1Н, с), 9,29 (1Н, ушир.с); ESI+:496
104	4	ЯМР1: 1,23-1,45 (4Н, м), 1,76-1,91 (4Н, м), 3,10 (1Н, с), 3,35 (4Н, ушир.с), 3,56 (4Н, ушир.с), 3,68 (1Н, с), 6,97-7,05 (1Н, м), 7,43-7,50 (1Н, м), 7,66-7,73 (1Н, м), 7,78 (1Н, с), 8,01 (1Н, с), 9,23 (1Н, ушир.с) ESI+:448
105	4	ЯМР1: 1,08-1,25 (2Н, м), 1,58 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,73 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,04 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,90 (1Н, с), 3,95 (4Н, ушир.с), 6,88 (1Н, дд, J=8,0, 9,0 Гц), 7,39 (1Н, дд, J=8,0, 15,2 Гц), 7,47 (1Н, д, J=9,0 Гц), 7,73 (1Н, д, J=11,9 Гц), 8,10 (1Н, с), 9,35 (1Н, ушир.с); ESI+:416
106	4	ЯМР1: 1,05-1,26 (2Н, м), 1,58 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,06 (2Н, м), 3,54 (1Н, с), 3,54 (4Н, ушир.с), 3,65 (4Н, ушир.с), 3,90 (1Н, с), 6,87 (1Н, дд, J=8,0, 8,2 Гц), 7,38 (1Н, дд, J=8,0, 15,1 Гц), 7,47 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,73 (1Н, д, J=11,9 Гц), 7,99 (1Н, с), 9,30 (1Н, ушир.с); ESI+:368
107	4	ЯМР1: 1,18-1,42 (4Н, м), 1,69-1,9 (4Н, м), 3,07 (1Н, ушир.с), 3,32 (2Н, ушир.с), 3,43-3,78 (7Н, м), 6,81-6,93 (1Н, м), 7,32-7,43 (2Н, м), 7,59 (1Н, д, J=11,8 Гц), 7,96 (1Н, с), 9,32 (1Н, ушир.с); ESI+:382
108	4	ЯМР1: 1,2-1,41 (4Н, м), 1,71-1,9 (4Н, м), 3,1 (1Н, ушир.с), 3,3 (4Н, ушир.с), 3,65 (1Н, ушир.с), 3,75 (4Н, ушир.с), 6,8-6,92 (1Н, м), 7,32-7,43 (2Н, м), 7,61 (1Н, д, J=12 Гц), 8,1 (1Н, с), 9,27 (1Н, ушир.с); ESI+:430
109	4	ЯМР1: 1,2-1,42 (4Н, м), 1,73-1,9 (4Н, м), 2,33 (3Н, с), 3,09 (1Н, ушир.с), 3,33 (2Н, ушир.с), 3,43-3,76 (7Н, м), 7,05 (1Н, д, J=6,6 Гц), 7,27-7,37 (3Н, м), 7,85 (1Н, с), 9,63 (1Н, ушир.с); ESI+:378
110	4	ЯМР1: 1,22-1,4 (4Н, м), 1,74-1,87 (4Н, м), 2,33 (3Н, с), 3,05-3,39 (5Н, м), 3,49-3,98 (5Н, м), 7,03 (1Н, ушир.с), 7,26-7,4 (3Н, м), 8 (1Н, с), 9,51 (1Н, ушир.с); ESI+:426
111	4	ЯМР1: 1,19-1,41 (4Н, м), 1,72-1,87 (4Н, м), 3,06 (1Н, ушир.с), 3,31 (2Н, ушир.с), 3,42-3,78 (7Н, м), 7,31 (1Н, д, J=7,4 Гц), 7,53 (1Н, т, J=7,9 Гц), 7,94-8,01 (2Н, м), 8,04 (1Н, с), 9,14 (1Н, с); ESI+:432
112	4	ЯМР1: 1,22-1,39 (4Н, м), 1,73-1,86 (4Н, м), 3,1 (1Н, ушир.с), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,65 (1Н, ушир.с), 3,75 (4Н, ушир.с), 7,32 (1Н, д, J=7,5 Гц), 7,54 (1Н, т, J=8 Гц), 7,97 (1Н, д, J=8,1 Гц), 8,07 (1Н, с), 8,12 (1Н, с), 9,19 (1Н, ушир.с); ESI+:480; Темп.: 159,8
113	4	ЯМР1: 1,24-1,44 (4Н, м), 1,75-1,92 (4Н, м), 3,14 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,68 (1Н, с), 3,78 (4Н, ушир.с), 7,41-7,48 (1Н, м), 7,60 (1Н, ддд, J=2,7, 4,2, 8,9 Гц), 7,96-8,01 (1Н, м), 8,11 (1Н, с), 9,32 (1Н, ушир.с); ESI+:464
114	4	ЯМР1: 1,23-1,46 (4Н, м), 1,77-1,92 (4Н, м), 3,11 (1Н, с), 3,35 (4Н, ушир.с), 3,56 (4Н, ушир.с), 3,70 (1Н, с), 7,42-7,50 (1Н, м), 7,60 (1Н, ддд, J=2,7, 4,2, 8,9 Гц), 7,92-7,98 (1Н, м), 7,97 (1Н, с), 9,49 (1Н, ушир.с); ESI+:416

Пр.	Син.	Дані
115	4	ЯМР1: 1,24-1,46 (4Н, м), 1,75-1,91 (4Н, м), 3,14 (1Н, с), 3,33 (4Н, ушир.с), 3,68 (1Н, с), 3,77 (4Н, ушир.с), 7,48-7,56 (1Н, м), 7,99 (1Н, с), 8,02-8,08 (1Н, м), 8,11-8,17 (1Н, м), 8,13 (1Н, с), 9,31 (1Н, ушир.с); ESI+:498
116	4	ЯМР1: 1,23-1,46 (4Н, м), 1,76-1,92 (4Н, м), 3,10 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,47-3,80 (5Н, м), 7,46-7,55 (1Н, м), 7,99 (1Н, с), 8,03-8,09 (1Н, м), 8,11 (1Н, дд, J=2,6, 6,4 Гц), 9,23 (1Н, ушир.с); ESI+:450
117-1	4	ЯМР1: 1,06-1,26 (1Н, м), 1,58 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,06 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,90 (1Н, с), 3,95 (4Н, ушир.с), 7,14 (1Н, д, J=7,6 Гц), 7,40 (1Н, дд, J=7,6, 8,2 Гц), 7,62 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,89 (1Н, с), 8,11 (1Н, с), 9,47 (1Н, ушир.с); ESI+:432;[α]D:+81,4 (с=0,535, MeOH)
117-2	4	ЯМР1: 1,06-1,26 (1Н, м), 1,58 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,06 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,90 (1Н, с), 3,95 (4Н, ушир.с), 7,14 (1Н, д, J=7,6 Гц), 7,40 (1Н, дд, J=7,6, 8,2 Гц), 7,62 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,89 (1Н, с), 8,11 (1Н, с), 9,47 (1Н, ушир.с); ESI+:432;[α]D:-77,1 (с=0,53, MeOH); Темп.: 178,7
118	4	ЯМР1: 1,05-1,16 (1Н, м), 1,17-1,28 (1Н, м), 1,59 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,06 (2Н, м), 3,49 (1Н, с), 3,56 (4Н, ушир.с), 3,65 (4Н, ушир.с), 3,89 (1Н, с), 7,14 (1Н, д, J=7,4 Гц), 7,40 (1Н, дд, J=7,4, 8,2 Гц), 7,60 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,87 (1Н, с), 7,98 (1Н, с), 9,49 (1Н, ушир.с); ESI+:384;[α]D:+74,0 (с=0,525, MeOH)
119-1	4	ЯМР1: 1,02-1,22 (2Н, м), 1,53 (1Н, д, J=9 Гц), 1,69 (1Н, д, J=9 Гц), 1,89-2 (2Н, м), 3,25 (4Н, ушир.с), 3,5 (1Н, ушир.с), 3,84 (1Н, ушир.с), 3,9 (4Н, ушир.с), 7,4 (1Н, т, J=9,1 Гц), 7,59-7,65 (1Н, м), 8,01 (1Н, дд, J=2,4, 6,7 Гц), 8,05 (1Н, с), 9,32 (1Н, ушир.с); ESI+:450;[α]D:+68,0 (с=0,525, MeOH)
119-2	4	ЯМР1: 1,05-1,16 (1Н, м), 1,16-1,27 (1Н, м), 1,57 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,73 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,91-2,04 (2Н, м), 3,28 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,88 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,40-7,48 (1Н, м), 7,65 (1Н, дд, J=2,7, 4,1, 8,9 Гц), 8,04 (1Н, дд, J=2,7, 6,7 Гц), 8,08 (1Н, с), 9,41 (1Н, ушир.с); ESI+:450;[α]D:-71,5 (с=0,465, MeOH); Темп.: 147,3
120-1	1	ЯМР1: 1,02-1,22 (2Н, м), 1,53 (1Н, д, J=9,2 Гц), 1,69 (1Н, д, J=9,2 Гц), 1,89-2 (2Н, м), 3,25 (4Н, ушир.с), 3,49 (1Н, ушир.с), 3,86 (1Н, ушир.с), 3,9 (4Н, ушир.с), 6,96 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,43 (1Н, т, J=8,3 Гц), 7,7 (1Н, д, J=8,3 Гц), 7,85 (1Н, с), 8,08 (1Н, с), 9,26 (1Н, ушир.с); ESI+:482;[α]D:+70,4 (с=0,490, MeOH)
120-2	4	ЯМР1: 1,05-1,28 (2Н, м), 1,58 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,73 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,04 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,90 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,02 (1Н, д, J=8,0 Гц), 7,47 (1Н, дд, J=8,0, 8,2 Гц), 7,73 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,87 (1Н, с), 8,12 (1Н, с), 9,39 (1Н, ушир.с); ESI+:482;[α]D:-76,4 (с=0,495, MeOH); Темп.: 162,3

Пр.	Син.	Дані
121	4	ЯМР1: 1,03-1,23 (2Н, м), 1,54 (1Н, д, J=8,8 Гц), 1,7 (1Н, д, J=8,8 Гц), 1,89-2,02 (2Н, м), 2,25 (3Н, д, J=1,5 Гц), 3,24 (4Н, ушир.с), 3,51 (1Н, ушир.с), 3,8 (1Н, ушир.с), 7,18 (1Н, т, J=9 Гц), 7,37-7,51 (2Н, м), 7,95 (1Н, с), 9,47 (1Н, ушир.с); ESI+:430
122	4	ЯМР1: 1,11-1,18 (2Н, м), 1,56 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,72 (1Н, д, J=9,1 Гц), 1,92-1,99 (2Н, м), 3,38-3,72 (10Н, м), 7,31 (1Н, дт, J=7,5, 1,2 Гц), 7,36-7,42 (2Н, м), 7,46 (1Н, т, J=7,9 Гц), 8,28 (1Н, с), 8,7 (1Н, ушир.с); ESI+:375
123	4	ЯМР1: 1,09-1,22 (2Н, м), 1,53 (1Н, д, J=9 Гц), 1,69 (1Н, д, J=9 Гц), 1,88-1,99 (2Н, м), 3,2-3,31 (4Н, м), 3,53 (1Н, ушир.с), 3,61 (1Н, ушир.с), 3,84-4,14 (4Н, м), 7,29 (1Н, дт, J=7,5, 1,2 Гц), 7,34-7,38 (2Н, м), 7,45 (1Н, т, J=8 Гц), 8,24 (1Н, с), 8,6 (1Н, ушир.с); ESI+:423
124	4	ЯМР1: 1,26-1,31 (4Н, м), 1,77-1,81 (4Н, м), 3,09 (1Н, ушир.с), 3,25-3,27 (2Н, м), 3,31 (1Н, ушир.с), 3,51-3,53 (2Н, м), 3,68 (4Н, ушир.с), 6,77 (1Н, д, J=8,2 Гц), 6,87 (1Н, ушир.с), 6,95 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,33 (1Н, т, J=8,2 Гц), 8,35 (1Н, с), 8,47 (1Н, ушир.с); ESI+:448
125	4	ЯМР1: 1,27-1,32 (4Н, м), 1,76-1,81 (4Н, м), 3,15-3,19 (3Н, м), 3,3-3,33 (3Н, м), 3,7-3,72 (2Н, м), 4,02-4,04 (2Н, м), 6,78 (1Н, д, J=8,2 Гц), 6,89 (1Н, ушир.с), 6,97 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,33 (1Н, т, J=8,2 Гц), 8,36 (1Н, с), 8,48 (1Н, ушир.с); ESI+:496; Темп.: 178,2
126	4	ЯМР1: 1,25-1,31 (4Н, м), 1,76-1,82 (4Н, м), 3,09 (1Н, ушир.с), 3,23-3,27 (2Н, м), 3,32 (1Н, ушир.с), 3,51-3,53 (2Н, м), 3,66 (4Н, ушир.с), 6,74-6,81 (1Н, м), 6,96 (1Н, ддд, J=2,7, 7, 13 Гц), 7,25-7,33 (1Н, м), 8,29 (1Н, с), 8,32 (1Н, ушир.с); ESI+:400
127	4	ЯМР1: 1,27-1,31 (4Н, м), 1,77-1,81 (4Н, м), 3,17-3,19 (3Н, м), 3,31-3,38 (3Н, м), 3,69-3,73 (2Н, м), 4,03-4,07 (2Н, м), 6,81-6,85 (1Н, м), 7,03 (1Н, ддд, J=2,6, 7, 12,8 Гц), 7,28-7,35 (1Н, м), 8,31 (1Н, с), 8,38 (1Н, ушир.с); ESI+:448; Темп.: 177,4
128	4	ЯМР1: 1,2-1,28 (4Н, м), 1,73-1,83 (10Н, м), 1,99-2,19 (7Н, м), 2,42-2,5 (1Н, м), 3,13-3,22 (3Н, м), 3,28-3,36 (2Н, м), 3,57-3,61 (1Н, м), 3,66-3,72 (2Н, м), 4,05-4,1 (2Н, м), 8,22 (1Н, с); ESI+:506
129	4	ЯМР1: 1,26-1,32 (4Н, м), 1,76-1,82 (4Н, м), 3,15-3,19 (3Н, м), 3,29-3,34 (3Н, м), 3,68-3,74 (2Н, м), 4,06-4,1 (2Н, м), 7,29-7,33 (2Н, м), 7,36-7,41 (1Н, м), 8,32 (1Н, с), 8,49 (1Н, ушир.с); ESI+:498
130	4	ЯМР1: 1,30 (4Н, д, J=10,8 Гц), 1,81 (4Н, д, J=10,8 Гц), 3,11 (1Н, ушир.с), 3,28 (2Н, т, J=4,5 Гц), 3,37 (1Н, ушир.с), 3,54 (2Н, т, J=4,5 Гц), 3,69 (4Н, с), 7,19 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,26-7,32 (2Н, м), 7,47 (1Н, дд, J=8,0, 7,8 Гц), 8,39 (1Н, с), 8,73 (1Н, ушир.с); ESI+:432
131	4	ЯМР1: 1,30 (4Н, д, J=8,2 Гц), 1,80 (4Н, д, J=8,2 Гц), 3,16-3,25 (3Н, м), 3,29-3,38 (3Н, м), 3,68-3,76 (2Н, м), 4,05-4,14 (2Н, м), 7,18 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,26-7,32 (2Н, м), 7,47 (1Н, дд, J=7,8, 7,7 Гц), 8,38 (1Н, с), 8,67 (1Н, ушир.с); ESI+:480

Пр.	Син.	Дані
132-1	4	ЯМР1: 1,02-1,20 (2H, м), 1,53 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,68 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,89-2,00 (2H, м), 3,24 (4H, ушир.с), 3,49 (1H, с), 3,85 (1H, с), 3,90 (4H, ушир.с), 7,34-7,47 (2H, м), 7,87-7,96 (1H, м), 8,05 (1H, с), 9,26 (1H, ушир.с); ESI+:434;[α]D:+75,0 (с=0,550, MeOH)
132-2	4	ЯМР1: 1,06-1,25 (2H, м), 1,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,04 (2H, м), 3,29 (4H, ушир.с), 3,53 (1H, с), 3,89 (1H, с), 3,94 (4H, ушир.с), 7,39-7,51 (2H, м), 7,93 (1H, дд, J=7,7, 13,5 Гц), 8,08 (1H, с), 9,44 (1H, ушир.с); ESI+:434;[α]D:-73,4 (с=0,40, MeOH)
133-1	4	ЯМР1: 1,03-1,21 (2H, м), 1,54 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,68 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,89-2,00 (2H, м), 3,24 (4H, ушир.с), 3,49 (1H, с), 3,84 (1H, с), 3,90 (4H, ушир.с), 7,46 (1H, т, J=9,8 Гц), 8,04-8,10 (1H, м), 8,06 (1H, с), 8,17 (1H, дд, J=2,6, 6,0 Гц), 9,24 (1H, ушир.с); ESI+:484;[α]D:+60,0 (с=0,485, MeOH)
133-2	4	ЯМР1: 1,06-1,16 (1H, м), 1,16-1,25 (1H, м), 1,58 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,72 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,06 (2H, м), 3,28 (4H, ушир.с), 3,53 (1H, с), 3,89 (1H, с), 3,93 (4H, ушир.с), 7,47-7,54 (1H, м), 8,07-8,13 (1H, м), 8,10 (1H, с), 8,20 (1H, дд, J=2,6, 6,3 Гц), 9,33 (1H, ушир.с); ESI+:484;[α]D:-65,5 (с=0,535, MeOH); Темп.: 178,2
134	4	ЯМР1: 1,15 (6H, с), 1,27-1,40 (4H, м), 1,77-1,90 (4H, м), 3,25 (1H, с), 3,26 (1H, с), 3,67 (2H, с), 7,42-7,50 (1H, м), 7,60 (1H, ддд, J=2,8, 4,2, 9,0 Гц), 7,96-8,02 (1H, м), 8,15 (1H, с), 8,33 (1H, ушир.с), 9,34 (1H, ушир.с); ESI+:418
135-1	4	ЯМР1: 1,03-1,25 (2H, м), 1,54 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,72 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,86-2,04 (2H, м), 2,33 (3H, с), 3,25 (4H, ушир.с), 3,51 (1H, с), 3,81 (1H, с), 3,90 (4H, ушир.с), 6,95-7,08 (1H, м), 7,26-7,41 (3H, м), 7,97 (1H, с), 9,65 (1H, ушир.с); ESI+:412
135-2	4	ЯМР1: 1,08-1,18 (1H, м), 1,19-1,29 (1H, м), 1,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,76 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,07 (2H, м), 2,37 (3H, с), 3,29 (4H, ушир.с), 3,56 (1H, с), 3,85 (1H, с), 3,94 (4H, ушир.с), 7,03-7,13 (1H, м), 7,31-7,43 (3H, м), 8,02 (1H, с), 9,86 (1H, ушир.с); ESI+:412;[α]D:-89,3 (с=0,44, MeOH)
136-1	4	ЯМР1: 1,03-1,25 (2H, м), 1,55 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,71 (1H, д, J=8,8 Гц), 1,90-2,02 (2H, м), 3,25 (4H, ушир.с), 3,51 (1H, с), 3,77 (3H, с), 3,84 (1H, с), 3,90 (4H, ушир.с), 6,75 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,22 (1H, с), 7,31 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,99 (1H, с), 9,58 (1H, ушир.с); ESI+:428
136-2	4	ЯМР1: 1,07-1,18 (1H, м), 1,18-1,29 (1H, м), 1,59 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,75 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,07 (2H, м), 3,29 (4H, ушир.с), 3,55 (1H, с), 3,81 (3H, с), 3,88 (1H, с), 3,94 (4H, ушир.с), 6,79 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,18 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,26 (1H, с), 7,35 (1H, дд, J=6,9, 7,7 Гц), 8,03 (1H, с), 9,66 (1H, ушир.с); ESI+:428;[α]D:-78,7 (с=0,44, MeOH)
137	4	ЯМР1: 1,22-1,33 (4H, м), 1,44-1,53 (1H, м), 1,55-1,63 (2H, м), 1,65-1,82 (7H, м), 1,95-2,04 (4H, м), 2,05-2,13 (2H, м), 2,26 (2H, ушир.с), 3,09 (1H, с), 3,52-3,98 (9H, ушир.с), 7,98 (1H, с); ESI+:486

Пр.	Син.	Дані
138	4	ЯМР1: 1,24-1,44 (4Н, м), 1,74-1,91 (4Н, м), 3,14 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,69 (1Н, с), 3,78 (4Н, ушир.с), 7,40-7,52 (2Н, м), 7,82-7,94 (1Н, м), 8,11 (1Н, с), 9,34 (1Н, ушир.с); ESI+:448; Темп.: 159,4
139	4	ЯМР1: 1,27-1,47 (4Н, м), 1,74-1,92 (4Н, м), 3,16 (1Н, с), 3,36 (4Н, ушир.с), 3,74 (1Н, с), 3,81 (3Н, с), 4,20 (4Н, ушир.с), 6,83 (1Н, д, J=7,4 Гц), 7,14 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,21 (1Н, с), 7,38 (1Н, дд, J=7,4, 7,8 Гц), 8,07 (1Н, с), 9,73 (1Н, ушир.с); ESI+:442
140	1	ЯМР1: 2,00-2,15 (2Н, м), 2,80-2,95 (4Н, м), 3,15-3,27 (4Н, м), 3,75-4,05 (4Н, м), 6,96 (1Н, дд, J=8, 2 Гц), 7,28 (1Н, т, J=8 Гц), 7,70 (1Н, дд, J=8, 2 Гц), 8,02 (1Н, т, J=2 Гц), 8,11 (1Н, с), 8,47 (1Н, с); ESI+:406/408
141	1	ЯМР1: 1,58-1,84 (8Н, м), 1,94-2,12 (4Н, м), 2,22-2,46 (6Н, м), 3,42-3,68 (4Н, м), 5,12 (1Н, с), 7,68 (1Н, с); ESI+:432
142	4	ЯМР1: 1,09-1,19 (2Н, м), 1,51 (1Н, д, J=9 Гц), 1,67 (1Н, д, J=9 Гц), 1,87-1,98 (2Н, м), 3,19-3,29 (4Н, м), 3,56-3,61 (2Н, м), 3,8-3,98 (4Н, м), 7,06-7,11 (1Н, м), 7,28-7,39 (2Н, м), 7,73 (1Н, д, J=2 Гц), 8,14 (1Н, ушир.с); ESI+:434
143	4	ЯМР1: 1,30 (4Н, д, J=7,4 Гц), 1,80 (4Н, д, J=7,4 Гц), 3,15-3,25 (3Н, м), 3,29-3,41 (3Н, м), 3,68-3,77 (2Н, м), 4,04-4,14 (2Н, м), 6,63-6,71 (1Н, м), 6,77-6,88 (2Н, м), 7,27 (1Н, кв., J=7,9 Гц), 8,37 (1Н, с), 8,51 (1Н, ушир.с); ESI+:430
144	4	ЯМР1: 1,31 (4Н, д, J=8,8 Гц), 1,79 (4Н, д, J=7,6 Гц), 2,26 (3Н, с), 3,15-3,26 (3Н, м), 3,26-3,37 (2Н, м), 3,45 (1Н, ушир.с), 3,68-3,76 (2Н, м), 4,03-4,13 (2Н, м), 6,78 (1Н, д, J=7,6 Гц), 6,87-6,94 (2Н, м), 7,18 (1Н, т, J=7,6 Гц), 8,26 (1Н, с); ESI+:426
145	4	ЯМР1: 1,23-1,38 (4Н, м), 1,42-1,60 (6Н, м), 1,73-1,95 (10Н, м), 2,22-2,30 (2Н, м), 3,09-3,26 (3Н, м), 3,28-3,43 (2Н, м), 3,61-3,76 (3Н, м), 4,05-4,19 (2Н, м), 8,43 (1Н, с); ESI+:486
146	4	ЯМР1: 1,13 (6Н, с), 1,30 (4Н, д, J=6,8 Гц), 1,44-1,48 (2Н, м), 1,49-1,58 (4Н, м), 1,75-1,91 (10Н, м), 2,23-2,28 (2Н, м), 3,26 (2Н, д, J=6,4 Гц), 3,62 (1Н, ушир.с), 4,22 (1Н, ушир.с), 8,41-8,55 (2Н, м); ESI+:440
147-1	5	ЯМР1: 1,11-1,21 (2Н, м), 1,56 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,71 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,00 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 3,22-3,33 (4Н, м), 3,60 (1Н, ушир.с), 3,69 (1Н, ушир.с), 3,79-4,14 (4Н, ушир.с), 6,83 (1Н, д, J=7,5 Гц), 6,94-7,01 (2Н, м), 7,21 (1Н, дд, J=7,5, 7,4 Гц), 8,15 (1Н, с), 8,43 (1Н, ушир.с); ESI+:412;[α]D:-130,9 (c=0,555, MeOH)
147-2	5	ЯМР1: 1,10-1,21 (2Н, м), 1,54 (1Н, д, J=9,2 Гц), 1,69 (1Н, д, J=9,2 Гц), 1,89-2,00 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 3,20-3,32 (4Н, м), 3,60 (1Н, ушир.с), 3,66 (1Н, ушир.с), 3,78-4,14 (4Н, ушир.с), 6,81 (1Н, д, J=7,5 Гц), 6,92-6,99 (2Н, м), 7,20 (1Н, дд, J=7,8, 7,5 Гц), 8,15 (1Н, с), 8,36 (1Н, ушир.с); ESI+:412;[α]D:+132,20 (c=0,295, MeOH)

Пр.	Син.	Дані
148	4	ЯМР1: 1,03-1,13 (2H, м), 1,46-1,53 (1H, м), 1,61-1,69 (1H, м), 1,77-1,86 (2H, м), 1,87-1,99 (5H, м), 2,01-2,12 (2H, м), 2,22-2,36 (3H, м), 2,36-2,50 (2H, м), 2,45-2,52 (1H, м), 3,48 (1H, с), 3,85 (1H, с), 3,93 (4H, ушир.с), 4,30 (4H, ушир.с), 8,03 (1H, с); ESI+:492
149	4	ЯМР1: 1,21-1,37 (4H, м), 1,68-1,87 (6H, м), 1,91-2,01 (2H, м), 2,03-2,13 (3H, м), 2,25-2,38 (3H, м), 2,38-2,47 (2H, м), 2,47-2,54 (1H, м), 3,09 (1H, с), 3,29 (4H, ушир.с), 3,56 (1H, с), 3,82 (4H, ушир.с), 8,11 (1H, с); ESI+:506
150	4	ЯМР1: 1,05-1,13 (2H, м), 1,44-1,54 (2H, м), 1,55-1,63 (2H, м), 1,64-1,78 (4H, м), 1,87-2,03 (6H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,26 (2H, ушир.с), 3,50 (1H, с), 3,64-4,03 (9H, ушир.м), 7,98 (1H, с); ESI+:472;[α]D:-69,9 (с=0,505, MeOH)
151	4	ЯМР1: 1,08-1,25 (2H, м), 1,58 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,73 (1H, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,04 (2H, м), 3,29 (4H, ушир.с), 3,54 (1H, с), 3,90 (1H, с), 3,95 (4H, ушир.с), 6,88 (1H, дд, J=8,0, 9,0 Гц), 7,39 (1H, дд, J=8,0, 15,2 Гц), 7,47 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=11,9 Гц), 8,10 (1H, с), 9,35 (1H, ушир.с); ESI+:416;[α]D:-84,8 (с=0,42, MeOH)
152-1	4	ЯМР1: 1,10-1,21 (2H, м), 1,57 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,73 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,91-2,02 (2H, м), 3,28 (4H, ушир.с), 3,61 (1H, ушир.с), 3,68 (1H, ушир.с), 3,77-4,16 (4H, м), 6,75 (1H, дт, J=2,3, 8,0 Гц), 6,89-6,99 (2H, м), 7,32 (1H, кв., J=7,6 Гц), 8,27 (1H, с), 8,70 (1H, ушир.с); ESI+:416;[α]D:-130,8 (с=0,500, MeOH)
152-2	4	ЯМР1: 1,10-1,21 (2H, м), 1,56 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,71 (1H, д, J=9,2 Гц), 1,90-2,01 (2H, м), 3,19-3,36 (4H, м), 3,61 (1H, ушир.с), 3,65 (1H, ушир.с), 3,78-4,17 (4H, м), 6,73 (1H, дт, J=8,2, 2,1 Гц), 6,90, (1H, дт, J=4,4, 3,9 Гц), 6,94 (1H, дд, J=7,6, 1,6 Гц), 7,31 (1H, кв., J=7,7 Гц), 8,26 (1H, с), 8,62 (1H, ушир.с); ESI+:416;[α]D:+120,00 (с=0,310, MeOH)
153-1	4	ЯМР1: 1,11-1,19 (2H, м), 1,55 (1H, д, J=9,1 Гц), 1,70 (1H, д, J=9,1 Гц), 1,91-1,99 (2H, м), 3,26 (4H, ушир.с), 3,60 (1H, ушир.с), 3,67 (1H, ушир.с), 3,73 (3H, с), 3,78-4,64 (4H, м), 6,56 (1H, дд, J=1,9, 8,1 Гц), 6,68 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,70-6,75 (1H, м), 7,21 (1H, т, J=8,1 Гц), 8,2 (1H, с), 8,40 (1H, ушир.с); ESI+:428;[α]D:-136,0 (с=0,520, MeOH)
153-2	4	ЯМР1: 1,11-1,19 (2H, м), 1,55 (1H, д, J=9 Гц), 1,69 (1H, д, J=9 Гц), 1,91-1,99 (2H, м), 3,2-3,3 (4H, м), 3,61 (1H, ушир.с), 3,66 (1H, ушир.с), 3,79 (3H, с), 3,85-4,16 (4H, м), 6,55 (1H, дд, J=2,1, 8,1 Гц), 6,68 (1H, т, J=2,1 Гц), 6,72 (1H, м), 7,21 (1H, т, J=8,1 Гц), 8,2 (1H, с), 8,39 (1H, ушир.с); ESI+:428;[α]D:+119,85 (с=0,30, MeOH)
154	4	ЯМР1: 1,29 (4H, д, J=7,6 Гц), 1,79 (4H, д, J=7,6 Гц), 3,13-3,23 (3H, м), 3,27-3,36 (3H, м), 3,68-3,75 (2H, м), 4,03-4,13 (2H, м), 6,97-7,03 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=6,4, 2,8 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,6 Гц), 8,29 (1H, с), 8,36 (1H, ушир.с); ESI+:464/466
155	1	ЯМР1: 1,58-1,86 (8H, м), 1,95-2,13 (4H, м), 2,22-2,50 (6H, м), 3,09-3,28 (2H, м), 3,62-3,92 (2H, м), 5,15 (1H, с), 7,84 (1H, з) ESI+:480

Пр.	Син.	Дані
156	1	ЯМР1: 1,41-1,82 (18H, м), 2,31 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,08-3,92 (10H, м), 4,10-4,22 (1H, м), 5,52 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,81 (1H, с); ESI+:420
157	4	ЯМР1: 1,17-1,35 (4H, м), 1,71-1,86 (4H, м), 3,15-3,35 (5H, м), 3,42 (1H, ушир.с), 3,67-3,77 (5H, м), 4,04-4,1 (2H, м), 6,5 (1H, дд, J=2,1, 8,2 Гц), 6,6-6,65 (2H, м), 7,17 (1H, т, J=8,2 Гц), 8,26 (1H, ушир.с), 8,31 (1H, с); ESI+:442
158-1	4	ЯМР1: 1,07-1,2 (2H, м), 1,42-1,62 (8H, м), 1,65-1,73 (1H, м), 1,78-1,87 (7H, м), 1,9-2 (2H, м), 2,21-2,27 (2H, м), 3,2-3,34 (4H, м), 3,55-4,1 (6H, м), 8,15 (1H, с); ESI+:472
158-2	4	ЯМР1: 1,07-1,2 (2H, м), 1,42-1,62 (8H, м), 1,65-1,73 (1H, м), 1,78-1,87 (7H, м), 1,9-2 (2H, м), 2,21-2,27 (2H, м), 3,2-3,34 (4H, м), 3,55-4,1 (6H, м), 8,15 (1H, с); ESI+:472
159	4	ЯМР1: 1,07-1,18 (1H, м), 1,20-1,30 (1H, м), 1,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,75 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,94-2,07 (2H, м), 3,29 (4H, ушир.с), 3,56 (1H, с), 3,87 (1H, с), 3,88 (3H, с), 3,93 (4H, ушир.с), 7,14-7,23 (1H, м), 7,25-7,34 (1H, м), 7,43-7,51 (1H, м), 8,02 (1H, с), 9,78 (1H, ушир.с); ESI+:446;[α]D:-69,6 (с=0,51, MeOH)
160	4	ЯМР1: 1,09-1,17 (1H, м), 1,19-1,28 (1H, м), 1,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,75 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,06 (2H, м), 2,30 (3H, с), 3,29 (4H, ушир.с), 3,55 (1H, с), 3,85 (1H, с), 3,93 (4H, ушир.с), 7,21-7,29 (1H, м), 7,39-7,45 (1H, м), 7,46-7,51 (1H, м), 8,00 (1H, с), 9,84 (1H, ушир.с); ESI+:430;[α]D:-75,6 (с=0,55, MeOH)
161	4	ЯМР1: 1,09-1,22 (2H, м), 1,56 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,01 (2H, м), 2,22 (3H, с), 3,21-3,35 (4H, м), 3,60 (1H, ушир.с), 3,68 (1H, ушир.с), 3,77-4,16 (4H, м), 7,00-7,06 (1H, м), 7,08-7,15 (2H, м), 8,06 (1H, с), 8,43 (1H, ушир.с); ESI+:430
162	4	ЯМР1: 1,11-1,21 (2H, м), 1,57 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,71 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,01 (2H, м), 3,21-3,33 (4H, м), 3,60 (1H, ушир.с), 3,70 (1H, ушир.с), 3,78-4,14 (4H, м), 3,82 (3H, с), 6,70-6,76 (1H, м), 6,97 (1H, дд, J=7,6, 2,6 Гц), 7,17 (1H, дд, J=11,2, 8,6 Гц), 8,14 (1H, с), 8,49 (1H, ушир.с); ESI+:446
163-1	5	ЯМР1: 1,09-1,21 (2H, м), 1,55 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,69 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,89-2,00 (2H, м), 3,18-3,34 (4H, м), 3,57 (1H, ушир.с), 3,61 (1H, ушир.с), 3,77-4,13 (4H, м), 7,37-7,46 (3H, м), 8,20 (1H, с), 8,64 (1H, ушир.с);FAB+:484
163-2	5	ЯМР1: 1,09-1,22 (2H, м), 1,55 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,69 (1H, д, J=9,0 Гц), 1,89-2,00 (2H, м), 3,18-3,34 (4H, м), 3,56 (1H, ушир.с), 3,61 (1H, ушир.с), 3,77-4,32 (4H, м), 7,37-7,45 (3H, м), 8,20 (1H, с), 8,62 (1H, ушир.с);FAB+:484

Пр.	Син.	Дані
164	4	ЯМР1: 1,3 (4Н, д, J=9,6 Гц), 1,78 (4Н, д, J=8,4 Гц), 2,26 (3Н, д, J=1,6 Гц), 3,18 (3Н, ушир.с), 3,31 (2Н, ушир.с), 3,4 (1Н, ушир.с), 3,7 (2Н, ушир.с), 4,08 (2Н, ушир.с), 6,9 (2Н, кв., J=7,3 Гц), 7 (1Н, т, J=7,6 Гц), 7,98 (1Н, д, J=1,6 Гц), 8,07 (1Н, ушир.с); ESI+:444; Темп.: 184,1
165	4	ЯМР1: 1,31 (4Н, д, J=8,4 Гц), 1,79 (4Н, д, J=8,4 Гц), 2,23 (3Н, с), 3,11-3,47 (6Н, м), 3,7 (2Н, ушир.с), 4,08 (2Н, ушир.с), 6,81-6,89 (1Н, м), 6,92 (1Н, д, J=8 Гц), 7,14 (1Н, дд, J=8, 11,2 Гц), 7,97 (1Н, д, J=2 Гц), 8,15 (1Н, ушир.с); ESI+:444; Темп.: 172,9
166	4	ЯМР1: 1,22-1,39 (4Н, м), 1,72-1,90 (4Н, м), 2,21 (3Н, с), 3,13-3,39 (5Н, м), 3,48 (1Н, ушир.с), 3,71 (2Н, ушир.с), 4,08 (2Н, ушир.с), 6,93-7,00 (1Н, м), 7,05 (1Н, дд, J=6,8, 2,4 Гц), 7,09 (1Н, т, J=7,6 Гц), 8,17 (1Н, с), 8,29 (1Н, ушир.с); ESI+:444
167	4	ЯМР1: 1,23-1,38 (4Н, м), 1,73-1,86 (4Н, м), 2,26 (3Н, с), 3,15-3,27 (3Н, м), 3,27-3,42 (3Н, м), 3,72 (2Н, ушир.с), 4,08 (2Н, ушир.с), 6,96 (1Н, дд, J=8,4, 2,2 Гц), 7,09 (1Н, д, J=2,2 Гц), 7,24 (1Н, д, J=8,4 Гц), 8,29 (1Н, с), 8,40 (1Н, ушир.с); ESI+:460/462; Темп.: 186,5
168	4	ЯМР1: 1,07-1,16 (1Н, м), 1,18-1,27 (1Н, м), 1,58 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,06 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,55 (1Н, с), 3,90 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,40-7,48 (1Н, м), 7,65-7,71 (1Н, м), 8,07-8,13 (1Н, м), 8,08 (1Н, с), 9,69 (1Н, ушир.с); ESI+:494;[α]D:-67,5 (с=0,48, MeOH)
169	4	ЯМР1: 1,07-1,16 (1Н, м), 1,17-1,26 (1Н, м), 1,58 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,73 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,91-2,04 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,89 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,28 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,35 (1Н, дд, J=7,7, 7,8 Гц), 7,66 (1Н, д, J=7,7 Гц), 8,00 (1Н, с), 8,11 (1Н, с), 9,57 (1Н, ушир.с); ESI+:476;[α]D:-72,7 (с=0,44, MeOH)
170	4	ЯМР1: 1,06-1,15 (1Н, м), 1,16-1,25 (1Н, м), 1,57 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,72 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,05 (2Н, м), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,54 (1Н, с), 3,92 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,60 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,70 (1Н, дд, J=2,5, 8,9 Гц), 8,13 (1Н, с), 8,14 (1Н, д, J=2,5 Гц), 9,47 (1Н, ушир.с); ESI+:466;[α]D:-74,4 (с=0,48, MeOH)
171	4	ЯМР1: 1,07-1,16 (1Н, м), 1,18-1,28 (1Н, м), 1,58 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,72 (1Н, д, J=9,0 Гц), 1,92-2,05 (2Н, м), 2,36 (3Н, с), 3,29 (4Н, ушир.с), 3,55 (1Н, с), 3,89 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,40 (1Н, д, J=8,3 Гц), 7,48 (1Н, дд, J=1,8, 8,3 Гц), 7,79 (1Н, с), 8,06 (1Н, с), 9,80 (1Н, ушир.с); ESI+:446;[α]D:-82,3 (с=0,46, MeOH)
172	4	ЯМР1: 1,06-1,25 (2Н, м), 1,57 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,72 (1Н, д, J=8,9 Гц), 1,92-2,05 (2Н, м), 3,28 (4Н, ушир.с), 3,53 (1Н, с), 3,92 (1Н, с), 3,94 (4Н, ушир.с), 7,50-7,58 (2Н, м), 7,96-8,04 (1Н, м), 8,13 (1Н, с), 9,39 (1Н, ушир.с); ESI+:450;[α]D:-79,1 (с=0,54, MeOH)

Пр.	Син.	Дані
173	4	ЯМР1: 1,23-1,46 (4Н, м), 1,75-1,91 (4Н, м), 3,15 (1Н, с), 3,35 (4Н, ушир.с), 3,72 (1Н, с), 3,72 (4Н, ушир.с), 7,41-7,49 (1Н, м), 7,64 (1Н, ддд, J=2,8, 4,2, 8,8 Гц), 8,04 (1Н, дд, J=2,8, 6,2 Гц), 8,11 (1Н, с), 9,65 (1Н, ушир.с); ESI+:508
174	4	ЯМР1: 1,25-1,45 (4Н, м), 1,75-1,90 (4Н, м), 3,14 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,69 (1Н, с), 3,79 (4Н, ушир.с), 7,28 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,35 (1Н, дд, J=7,7, 8,1 Гц), 7,63 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,95 (1Н, с), 8,14 (1Н, с), 9,40 (1Н, ушир.с); ESI+:490
175	4	ЯМР1: 1,23-1,45 (4Н, м), 1,74-1,90 (4Н, м), 3,13 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,68 (1Н, с), 3,78 (4Н, ушир.с), 7,59 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,68 (1Н, дд, J=2,4, 8,8 Гц), 8,09 (1Н, д, J=2,4 Гц), 8,16 (1Н, с), 9,28 (1Н, ушир.с); ESI+:480
176	4	ЯМР1: 1,24-1,45 (4Н, м), 1,76-1,91 (4Н, м), 2,35 (3Н, с), 3,14 (1Н, с), 3,33 (4Н, ушир.с), 3,67 (1Н, с), 3,79 (4Н, ушир.с), 7,37 (1Н, д, J=8,2 Гц), 7,5 (1Н, дд, J=1,4, 8,2 Гц), 7,81 (1Н, ушир.с), 8,09 (1Н, с), 9,24 (1Н, ушир.с); ESI+:460
177	4	ЯМР1: 1,24-1,43 (4Н, м), 1,74-1,91 (4Н, м), 3,13 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,67 (1Н, с), 3,77 (4Н, ушир.с), 7,50-7,55 (1Н, м), 7,91-7,97 (1Н, м), 7,96 (1Н, с), 8,16 (1Н, с), 9,18 (1Н, ушир.с); ESI+:464
178	4	ЯМР1: 1,24-1,46 (4Н, м), 1,79-1,91 (4Н, м), 2,30 (3Н, с), 3,16 (1Н, с), 3,35 (4Н, ушир.с), 3,73 (1Н, с), 3,79 (4Н, ушир.с), 7,22-7,31 (1Н, м), 7,36-7,44 (1Н, м), 7,44-7,51 (1Н, дд, J=2,2, 6,8 Гц), 8,02 (1Н, с), 9,71 (1Н, ушир.с); ESI+:444
179	4	ЯМР1: 1,24-1,43 (4Н, м), 1,74-1,90 (4Н, м), 3,13 (1Н, с), 3,34 (4Н, ушир.с), 3,67 (1Н, с), 3,77 (4Н, ушир.с), 6,96-7,02 (1Н, м), 7,65-7,68 (1Н, м), 7,70 (1Н, д, J=2 Гц), 8,21 (1Н, с), 9,25 (1Н, ушир.с); ESI+:464; Темп.: 146
180	4	ЯМР1: 1,24-1,41 (4Н, м), 1,76-1,89 (4Н, м), 3,13 (1Н, с), 3,33 (4Н, ушир.с), 3,67 (1Н, с), 3,78 (4Н, ушир.с), 7,18 (1Н, с), 7,85 (1Н, с), 7,86 (1Н, с), 8,22 (1Н, с), 9,30 (1Н, ушир.с); ESI+:480

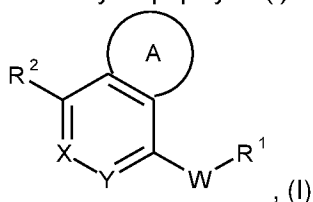
## Промислова застосовність

5 Сполука як активний інгредієнт лікарського засобу відповідно до даного винаходу володіє потужною агоністичною дією на канабіноїдний рецептор 2 типу, і володіє чудовою фармакологічною дією на основі агоністичної дії. Отже, фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу може застосовуватися як агент для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу, таких як запальні захворювання і біль.

10

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її сіль



15

де

X і Y є CH, C-нижчим алкілом або N, де або X, або Y є N,

W є -NH-, -N(нижчим алкілом)-, -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)<sub>2</sub>-,

20

R<sup>1</sup> є циклоалкілом, який може бути заміщений одним або більше замісниками з групи D, арилом, який може бути заміщений одним або більше замісниками з групи D, ароматичним гетероциклом, який може бути заміщений одним або більше замісниками з групи D, неароматичним гетероциклом, який може бути заміщений одним або більше замісниками з групи D,

$R^2$  є -Z-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> або Z-циклічним аміно, який може бути заміщений одним або більше замісниками з групи D, група D включає

(1) галоген,

(2) -OH і -SH,

5 (3) ціано і нітро,

(4) циклоалкіл, -O-циклоалкіл і -C(O)-циклоалкіл, які можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -OH, -O-нижчий алкіл, -O-галогенонижчий алкіл та галогенонижчий алкіл,

10 (5) арил, -O-арил і -C(O)-арил, які можуть бути заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -OH, -O-нижчий алкіл, -O-галогенонижчий алкіл і галогенонижчий алкіл,

(6) ароматичний гетероцикл, -O-ароматичний гетероцикл і -C(O)-ароматичний гетероцикл, які можуть бути заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -OH, -O-нижчий алкіл, -O-галогенонижчий алкіл та галогенонижчий алкіл,

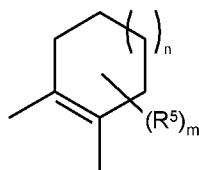
15 (7) неароматичний гетероцикл, -O-неароматичний гетероцикл і -C(O)-неароматичний гетероцикл, які можуть бути заміщені однією або більше групами, що включають нижчий алкіл, галоген, -OH, -O-нижчий алкіл, -O-галогенонижчий алкіл та галогенонижчий алкіл,

20 (8) -C(O)-нижчий алкіл, -C(O)O-нижчий алкіл, -NH-C(O)-нижчий алкіл, -NH-нижчий алкіл, -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-нижчий алкіл і -C(O)-N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають галоген, -OH, -O-нижчий алкіл, -O-галогенонижчий алкіл,

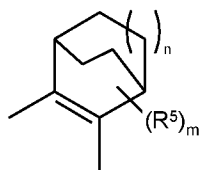
(9) -NH<sub>2</sub>- і -C(O)-NH<sub>2</sub>,

(10) -S-нижчий алкіл, -S(O)-нижчий алкіл і -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, де групи нижчого алкілу можуть бути відповідно заміщені однією або більше групами, що включають галоген, -OH, -O-нижчий алкіл, -O-галогенонижчий алкіл, і

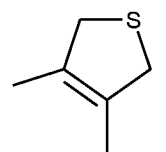
25 (11) нижчий алкіл і -O-нижчий алкіл, які можуть бути відповідно заміщені групами, що включають замісники, описані в (1)-(10) вище; частина A є групою, представленою формулою (II), (III) або (IV):



(II)



(III)



(IV)

30

$R^3$  є H або нижчим алкілом,

$R^4$  є нижчим алкілом, заміщеним однією або більше групами, вибраними з групи, що включає -OH-, -O-нижчий алкіл, галоген, циклоалкіл, ціано, -S-нижчий алкіл, -S(O)-нижчий алкіл, -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл і -O-галогенонижчий алкіл,

35  $R^5$  є однаковими або різними і є нижчим алкілом або галогеном,

Z є однаковими або різними і є -C(O)-, -CH<sub>2</sub>- або -S(O)<sub>2</sub>-;

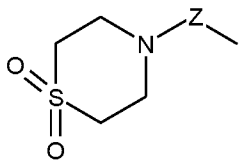
m є однаковими або різними і дорівнюють цілому числу від 0 до 10, і

n є однаковими або різними і дорівнюють цілому числу від 0 до 2.

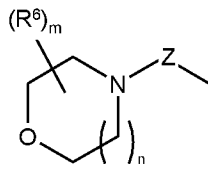
2. Сполука за п. 1 або її сіль, де

40  $R^2$  є групою, представленою формулою (V), (VI) або (VII),  $R^6$  однакові або різні є нижчим алкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з -OH, -O-нижчого алкілу, галогену, циклоалкілу, ціано, -S-нижчого алкілу, -S(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу і -O-галогенонижчого алкілу, -OH, -O-нижчого алкілу, галогену, циклоалкілу, ціано, -O-нижчого алкілену-OH, -S-нижчого алкілу, -S(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу і -O-галогенонижчого алкілу,

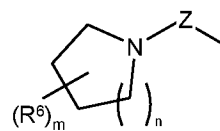
45



(V)



(VI)



(VII)

3. Сполука за п. 2 або її сіль,

де  $R^2$  є групою, представленою формулою (V) або (VI),  $Z$  є  $-C(O)-$ ,  $W$  є  $-NH$  або  $O-$  і частина А є групою, представленою формулою (II) або (III).

4. Сполука за п. 3 або її сіль,

де  $X$  є  $CH$ ,  $Y$  є  $N$ ,  $R^1$  є i) циклоалкілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген і  $-OH$ , або ii) арилом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, галогенонижчий алкіл,  $-O$ -нижчий алкіл і  $-O$ -галогенонижчий алкіл, iii) неароматичним гетероциклом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними із групи, що включає нижчий алкіл, галоген і  $-OH$ , частина А є групою, представленою формулою (III), де  $n$  дорівнює 0 або 1, і  $m$  дорівнює 0,  $n$  в формулі (VI) дорівнює 1 або 2, і  $m$  в формулі (VI) дорівнює 0.

5. Сполука за п. 4 або її сіль,

де  $R^1$  є фенілом, який може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що включає галоген,  $-O$ -галогенонижчий алкіл і галогенонижчий алкіл,  $R^2$  є групою, представленою формулою (V), і  $W$  є  $-NH-$ .

6. Сполука за п. 1 або її сіль, вибрана з групи:

{1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,  
 {4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,  
 морфолін-4-іл-(1-[(3-трифторметокси)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-іл)метанон,  
 (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){4-[(3-трифторметил)фенокси]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(4-[(3-трифторметил)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){1-[(3-трифторметил)фенокси]-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-іл}метанон,

{4-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

{1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[(3-трифторметил)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(4-[(3-трифторметокси)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл)метанон,

{4-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

{1-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[(3-трифторметокси)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[(4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл)метанон,

{1-[(3-хлорфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

{1-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){4-[(2-фтор-3-метилфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}метанон,

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл){4-[(2-фтор-5-метилфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}метанон,

- {4-[(3-хлор-4-метилфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-1-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон,  
 {1-[(3-хлор-5-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон
- 5 і їх солі.
7. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є {1-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон.
8. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл)метанон.
- 10 9. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл)метанон.
10. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є {1-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон.
11. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є (-)-{1-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанону моногідрохлорид.
- 15 12. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є (-)-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл)метанону моногідрохлорид.
13. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є (-)-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)(1-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-метаноізохінолін-4-іл)метанону моногідрохлорид.
- 20 14. Сполука або її сіль за п. 6, де сполукою є {1-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-5,8-етаноізохінолін-4-іл}(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанону моногідрохлорид.
15. Фармацевтична композиція, що містить:
- 25 сполуку за п. 6 або її сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт.
16. Фармацевтична композиція для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу, що містить сполуку за п. 1 або її сіль.
17. Фармацевтична композиція за п. 16, де захворюванням, пов'язаним з канабіноїдним рецептором 2 типу, є запальне захворювання.
- 30 18. Фармацевтична композиція за п. 16, де захворюванням, пов'язаним з канабіноїдним рецептором 2 типу, є біль.
19. Застосування сполуки за п. 6 або її солі для виробництва фармацевтичної композиції для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу.
20. Застосування сполуки за п. 6 або її солі для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу.
- 35 21. Спосіб профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з канабіноїдним рецептором 2 типу, який характеризується тим, що пацієнту вводять ефективну кількість сполуки за п. 6 або її фармацевтично прийнятної солі.