

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392659 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.15

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/4745 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.21

---

(54) ИНГИБИТОРЫ VMAT2 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) 63/164,135

(32) 2021.03.22

(33) US

(86) PCT/US2022/021080

(87) WO 2022/203984 2022.09.29

(71) Заявитель:  
НЬЮРОКРАЙН БАЙОСАЙЕНСИЗ,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Харриотт Николь, Пагано Николас,  
Буун Байрон А. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Тихонина О.В.,  
Строкова О.В., Христофоров А.А.,  
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.  
(RU)

---

(57) Изобретение в целом относится к соединениям-ингибиторам VMAT2, композициям и способам, относящимся к ним.

---

202392659  
A1

202392659

A1

# ИНГИБИТОРЫ VMAT2 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

## ОПИСАНИЕ

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

### Область техники настоящего изобретения

Настоящее раскрытие в целом относится к соединениям-ингибиторам VMAT2, композициям и способам, относящимся к ним.

### Описание родственной технологии

Нарушение регуляции дофаминергических систем является важной составляющей различных нарушений центральной нервной системы (ЦНС), включая в себя неврологические и психические заболевания и нарушения. Указанные неврологические и психические заболевания и нарушения включают в себя гиперкинетические двигательные нарушения и такие состояния, как шизофрения и аффективного расстройства. Транспортный белок везикулярный переносчик моноаминов 2 (VMAT2) играет важную роль в пресинаптическом высвобождении дофамина и регулирует захват моноамина из цитоплазмы в синаптическую везикулу для хранения и высвобождения.

(±)-Тетрабеназин ((±)-TBZ) применялся в качестве лекарственного средства в течение десятилетий. Сообщается, что (±)-TBZ является мощным, обратимым ингибитором захвата катехоламинов VMAT2 ( $IC_{50} = 3,2$  нМ) (см., например, Scherman *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1983) 80:584-8) и применяется в настоящее время при лечении различных гиперкинетических нарушений. Ингибирование VMAT2 (±)-TBZ приводит к истощению моноаминов в головном мозге *in vivo* (см., например, Pettibone *et al.*, Eur. J. Pharmacol. (1984) 102:431-6). (±)-TBZ также ингибирует пресинаптические и постсинаптические дофаминовые рецепторы в головном мозге крыс (см., например, Login *et al.*, (1982) Ann. Neurology 12:257-62; Reches *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1983) 225:515-521). После перорального введения людям (±)-TBZ имеет тенденцию к существенному пресистемному метаболизму с обнаружением небольшого количества или с отсутствием (±)-TBZ в системном кровотоке. Поэтому считается, что фармакологическая активность (±)-TBZ опосредуется, главным образом, активными метаболитами. (±)-TBZ содержит два хиральных центра и представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров. Было установлено, что (±)-TBZ быстро и существенно метаболизируется *in vivo* карбонилредуктазой до четырех метаболитов-стереоизомеров 3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, также известного как дигидротетрабеназин (DHTBZ). Константы ингибирования VMAT2 указанными четырьмя метаболитами приводились,

например, в Примере 7 документа WO2008/058261. Как представлено, только два из четырех изомеров DHTBZ ([+]-альфа-DHTBZ и [+]-бета-DHTBZ) проявляют значительную эффективность в качестве ингибиторов VMAT2.

Метаболит ( $\pm$ )-TBZ	pKi	Ki
[+]-альфа-DHTBZ (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )	8,7 $\pm$ 0,2 (n=6)	1,9 нМ
[+]-бета-DHTBZ (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )	7,9 $\pm$ 0,1 (n=5)	13 нМ
[-]-альфа-DHTBZ (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )	6,7 $\pm$ 0,1 (n=3)	202 нМ
[-]-бета-DHTBZ (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )	6,1 $\pm$ 0,1 (n=4)	714 нМ

После введения ( $\pm$ )-TBZ преобладающими изомерами DHTBZ у пациентов являлись [-]-альфа-DHTBZ (2*S*,3*S*,11*bS*-DHTBZ) и [+]-бета-DHTBZ (2*S*,3*R*,11*bR*-DHTBZ), тогда как [-]-beta-DHTBZ (2*R*,3*S*,11*bS*-DHTBZ) и [+]-alpha-DHTBZ (2*R*,3*R*,11*bR*-DHTBZ) присутствовали в качестве минорных метаболитов. Было определено, что изомер [+]-альфа-DHTBZ (2*R*,3*R*,11*bR*-DHTBZ) присутствует в наименьшем количестве из всех четырех изомеров. Поэтому считается, что [+]-бета-DHTBZ (2*S*,3*R*,11*bR*-DHTBZ) является основным изомером DHTBZ, вносящим вклад в фармакологическую активность ( $\pm$ )-TBZ. После формирования, период полураспада [+]-бета-DHTBZ (2*S*,3*R*,11*bR*-DHTBZ) относительно короток (приблизительно 5 часов), что требует неоптимальной схемы введения ( $\pm$ )-TBZ (два раза в сутки).

( $\pm$ )-TBZ характеризуется узким терапевтическим окном, и его клиническое применение требует тщательного подбора дозы. Побочные эффекты, ассоциированные с ( $\pm$ )-TBZ и/или его метаболитами, включают в себя злокачественный нейролептический синдром, сонливость, утомляемость, нервозность, тревожность, бессонницу, тревожное возбуждение, спутанность сознания, ортостатическую гипотензию, тошноту, головокружение, седативный эффект, депрессию, акатизию и паркинсонизм. Вообще говоря, вероятность наблюдения побочных эффектов зависит от достигнутой при данной схеме применения концентрации в плазме крови. Соединения с более длительным периодом полужизни ( $t_{1/2}$ ) и меньшим клиренсом будут характеризоваться меньшими колебаниями между равновесными максимальными и минимальными концентрациями в плазме при эквивалентном интервале дозирования. Такие соединения с более длительным периодом полужизни могут характеризоваться лучшей переносимостью при поддержании концентраций лекарственного средства на уровне, необходимом для эффективности действия, но ниже уровня, который может вызывать побочные эффекты.

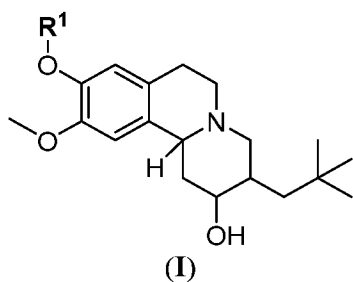
Фундаментальной и эффективной стратегией улучшения периода полужизни является снижение клиренса. Термин «клиренс» описывает процесс выведения лекарственного средства из организма или из отдельного органа, определяемый как объем свободной от лекарственного средства жидкости, выводимой из организма в единицу времени. Клиренс является фундаментальным фармакокинетическим параметром и традиционно измеряется при разработке и исследовании лекарственных средств, поскольку этот параметр влияет на характеристики, такие как период полужизни, и, в конечном итоге, на схему применения. Если выбор соединения и дозы оптимизирован, то преимущества незначительных колебаний концентраций в плазме, наблюдаемые для соединений с низким клиренсом, включают в себя потенциально сниженные равновесные максимальные концентрации, повышенные минимальные концентрации и перспективу улучшения приверженности лечению вследствие возможного улучшения профиля безопасности.

Несмотря на успехи, достигнутые в данной области, в данной области сохраняется потребность в улучшенных ингибиторах VMAT2, включая соединения, композиции и способы, относящиеся к ним. Обнаружение низкомолекулярных ингибиторов VMAT2 с длительным периодом полужизни/низким клиренсом представляет интерес при разработке лекарственных средств, в особенности в случае разработки с целью длительного применения. При некоторых группах заболеваний, когда приверженность пациента лечению и количество принимаемых им единиц лекарственных средств являются постоянной и ложной проблемой, уменьшение частоты приема лекарственных средств является весьма желательным и обеспечивает большие преимущества для пациента.

Настоящее раскрытие отвечает указанным потребностям, таким как улучшенная эффективность в отношении VMAT2 *in vitro* и/или улучшенная фармакокинетика, и другим потребностям, что очевидно принимая во внимание последующее раскрытие.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>2A</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>2B</sup> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>2C</sup>;

$R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ ;

каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_2$ - $C_4$ диалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ диалкилсульфамоила, галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкокси, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила, галоген $C_2$ - $C_4$ диалкиламино, 4-7-членного гетероциклила, -CN, -OH и оксо;

$R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ;

каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонилокси, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила, галоген $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила, оксо и -OH;

$R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ ;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой -CN или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

$n$  равен 1, 2 или 3.

В настоящем документе также предусмотрен фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем документе также предусмотрен фармацевтический продукт, выбранный из фармацевтической композиции, состава, стандартной лекарственной формы и набора, каждый из которых включает в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем документе также предусмотрен фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем документе также предусмотрен фармацевтический продукт, выбранный из фармацевтической композиции, состава, стандартной лекарственной формы и набора, каждый из которых включает в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем документе также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащее соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем документе также предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении неврологического или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта.

В настоящем документе также предусмотрен способ ингибирования VMAT2, включающий в себя приведение упомянутого VMAT2 в контакт с соединением формулы (I).

В настоящем документе также предусмотрен способ снижения уровня моноаминов в центральной нервной системе субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в некотором количестве, достаточном для снижения уровня моноаминов в центральной нервной системе относительно уровня до введения.

В настоящем документе также предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтического продукта, включающего в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем документе также предусмотрен способ лечения неврологического или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтического продукта, включающего в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем документе также предусмотрен способ лечения неврологического или психического заболевания или нарушения у субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем документе также предусмотрен способ лечения неврологического или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительным фармацевтическим средством, выбранным из антидепрессанта, антипсихотического средства (типичного или атипичного),

противоэпилептического средства, противомикробного средства, противоаритмического средства, стабилизатора настроения и лекарства для желудочно-кишечного тракта.

В настоящем документе также предусмотрен способ ослабления одного или нескольких симптомов неврологического или психического заболевания или нарушения, включающий в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где неврологическое или психическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, агитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хорей/акантоцитоза.

В настоящем документе также предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтического продукта, включающего в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2).

В настоящем документе также предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтического продукта, включающего в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; при производстве лекарственного средства для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

В настоящем документе также предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

В настоящем документе также предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения, где неврологическое или психическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного

расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, ажитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хорей/акантоцитоза.

В настоящем документе также предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль; фармацевтический продукт, включающий в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

В настоящем документе также предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

В настоящем документе также предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль; фармацевтический продукт, включающий в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; для применения в способе лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2).

В настоящем документе также предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль; фармацевтический продукт, включающий в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

В настоящем документе также предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неврологическое или психическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, ажитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера,



синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хорей/акантоцитоза.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание или нарушение, ассоциированное с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), выбрано из атаксий или спинальной мышечной атрофии; хорей; врожденного порока, деформации или аномалии; деменции; заболевания ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезии; дистонии; эндокринного, алиментарного или метаболического нарушения; эпилепсии; нарушения привычного или импульсивного поведения; болезни Гентингтона или связанного нарушения; аффективного или психотического расстройства; невротического, стресс-опосредованного и соматоформного расстройства; дегенеративного заболевания базальных ганглиев; экстрапирамидного и двигательного нарушения; неврологического или психического заболевания или нарушения; нарушения нервной системы или моторной функции; болезни Паркинсона/паркинсонизма; эмоционально-поведенческого нарушения с началом в детском возрасте; первазивного нарушения развития; и злоупотребления психоактивными веществами или аддиктивного нарушения.

#### **Краткое описание чертежей**

На **Фиг. 1А** представлено изображение монокристаллической структуры (3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (**Соединение 2-В (3*S*,11*bS*)**).

На **Фиг. 1В** представлено изображение монокристаллической структуры (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-Д (2*R*,3*R*,11*bR*)**).

На **Фиг. 2** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (PXRD) кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-1**).

На **Фиг. 3** представлена полученная методами DSC и TGA термограмма кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-1**).

На **Фиг. 4** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (PXRD) кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-

метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-15**).

На **Фиг. 5** представлена полученная методами DSC и TGA термограмма кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-15**).

На **Фиг. 6** представлена общая схема синтеза для получения Соединений формулы (I) и относящих к ней промежуточных соединений, где R<sup>1</sup> характеризуется тем же значением, что и описанное в настоящем документе, и X представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, I, Cl и Br) или OS(O)<sub>2</sub>R<sup>z</sup> (например, мезилат (-OMs), трифлат (-OTf) и тозилат (-OTs), где R<sup>z</sup> характеризуется тем же значением, что и описанное в настоящем документе). Как представлено на **Фиг. 6**, промежуточные соединения, **Соединение 1-B**, **Соединение 1-C** и **Соединение 1-D** (включая их соответствующие стереоизомеры) являются новыми и применимыми для получения Соединений формулы (I) и их фармацевтических солей, описанных в настоящем документе.

На **Фиг. 7** представлена общая схема синтеза для получения (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2*R*,3*R*,11*bR*)**) с использованием стадии расщепления 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 1-C**) (2*S*,3*S*)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовой кислотой (DPTTA) с получением (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 1-C (2*R*,3*R*,11*bR*)**), с которого затем снимали защиту с получением **Соединения 1-D (2*R*,3*R*,11*bR*)**.

На **Фиг. 8** представлена типовая реакция для получения соли (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 1-C (2*R*,3*R*,11*bR*)**) и (2*S*,3*S*)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовой кислоты (DPTTA), см. **Пример 1B**.

На **Фиг. 9** представлена общая схема синтеза для получения (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (**Соединение 2-B (3*R*,11*bR*)**) и (3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (**Соединение 2-B (3*S*,11*bS*)**) с использованием хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), см. **Пример 2**.

На **Фиг. 10** представлена типовая стадия восстановления, описанная в **Примере 3**, для получения  $(2R,3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3R,11bR)**) из  $(3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-она (**Соединение 2-B (3R,11bR)**); и типовая стадия восстановления для получения  $(2S,3S,11bS)$ -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2S,3S,11bS)**) из  $(3S,11bS)$ -3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-она (**Соединение 2-B (3S,11bS)**).

На **Фиг. 11** представлена типовая стадия восстановления, описанная в **Примере 4** для получения  $(2S,3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2S,3R,11bR)**) из  $(3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-она (**Соединение 2-B (3R,11bR)**); и типовая стадия восстановления для получения  $(2R,3S,11bS)$ -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3S,11bS)**) из  $(3S,11bS)$ -3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-она (**Соединение 2-B (3S,11bS)**).

На **Фиг. 12** представлена типовая реакция, использованная для получения  $(2R,3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ола (**Соединение 4-1**) с использованием  $(2R,3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3R,11bR)**) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTf}$ ) в присутствии карбоната цезия и ацетона, см. **Пример 5A**. На **Фиг. 12** также представлена типовая реакция, использованная для получения  $(2R,3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*R*)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ола (**Соединение 4-55**) с использованием  $(2R,3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3R,11bR)**) и (*R*)-2-метилоксирана в присутствии карбоната цезия и DMF, см. **Пример 5F**.

На **Фиг. 13** представлена типовая реакционная схема, использованная для получения  $(2R,3R,11bR)$ -3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ола (**Соединение 5-1**), см. **Пример 7**; и типовая реакционная схема, использованная для получения  $(2S,3S,11bS)$ -3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-

1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ола (**Соединение 5-3**), см. **Пример 8**; в обеих реакциях используются диметилсульфат в качестве метилирующего агента и боргидрид натрия в качестве восстановителя.

На **Фиг. 14** представлена типовая реакционная схема, использованная для получения (2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ола (**Соединение 5-2**), см. **Пример 9**; и типовая реакционная схема, использованная для получения (2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ола (**Соединение 5-4**), см. **Пример 10**; в обеих реакциях в качестве восстановителя используется три-*втор*-бутилборгидрид лития в THF.

На **Фиг. 15** представлены значения VMAT2  $K_i$  (нМ) для соединений, раскрытых в настоящем документе (т. е., **Соединение 4-1**, **Соединение 4-13** и **Соединение 4-14**) и соединений сравнения (т. е., **Соединение 4-1С**, **Соединение 4-13С** и **Соединение 4-14С**).

На **Фиг. 16** представлены значения VMAT2  $K_i$  (нМ) для соединений, раскрытых в настоящем документе (т. е., **Соединение 4-15**, **Соединение 4-17** и **Соединение 4-18**) и соединений сравнения (т. е., **Соединение 4-15С**, **Соединение 4-17С** и **Соединение 4-18С**).

На **Фиг. 17** представлены значения VMAT2  $K_i$  (нМ) для соединений, раскрытых в настоящем документе (т. е., **Соединение 4-22**, **Соединение 4-26** и **Соединение 4-28**) и соединений сравнения (т. е., **Соединение 4-22С**, **Соединение 4-26С** и **Соединение 4-28С**).

На **Фиг. 18** представлены значения VMAT2  $K_i$  (нМ) для соединений, раскрытых в настоящем документе (т. е., **Соединение 4-30**, **Соединение 4-32** и **Соединение 4-38**) и соединений сравнения (т. е., **Соединение 4-30С**, **Соединение 4-32С** и **Соединение 4-38С**).

На **Фиг. 19** представлены значения VMAT2  $K_i$  (нМ) для соединений, раскрытых в настоящем документе (т. е., **Соединение 4-39** и **Соединение 5-1**) и соединений сравнения (т. е., **Соединение 4-39С** и **Соединение 5-1С**).

На **Фиг. 20** представлены значения VMAT2  $K_i$  (нМ) для соединений, раскрытых в настоящем документе (т. е., **Соединение 4-27**, **Соединение 4-88** и **Соединение 4-119**) и соединений сравнения (т. е., **Соединение 4-27С**, **Соединение 4-88С** и **Соединение 4-119С**).

На **Фиг. 21** представлены значения VMAT2  $K_i$  (нМ) для соединений, раскрытых в настоящем документе (т. е., **Соединение 4-120** и **Соединение 4-121**) и соединений сравнения (т. е., **Соединение 4-120С** и **Соединение 4-121С**).

На **Фиг. 22** представлены данные фармакологии *in vivo* на крысах линии Sprague-Dawley для **Соединения 4-1** и **Соединения 4-15** в модели сниженной двигательной активности в варианте «открытое поле», описанной в **Примере 12**.

На **Фиг. 23** представлены данные фармакологии *in vivo* на крысах линии Sprague-Dawley для **Соединения 4-27**, **Соединения 4-50** и **Соединения 4-55** в модели сниженной двигательной активности в варианте «открытое поле», описанной в **Примере 12**.

На **Фиг. 24** представлены данные фармакологии *in vivo* на крысах линии Sprague-Dawley для **Соединения 4-31** в модели сниженной двигательной активности в варианте «открытое поле», описанной в **Примере 12**.

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

#### **Определения**

Для лучшего понимания и обеспечения последовательности по ходу настоящего патентного документа будут использоваться следующие определения.

В контексте настоящего документа «приблизительно» означает  $\pm 20\%$  от указанной величины и более конкретно включает в себя значения  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2\%$  и  $\pm 1\%$  от указанной величины.

В контексте настоящего документа «введение» относится к предоставлению соединения, описанного в настоящем документе, или другой терапии субъекту в форме, которая может быть введена в организм субъекта в терапевтически применимой форме и терапевтически эффективном количестве, включая без ограничения: пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, сиропы, суспензии и т. п.; лекарственные формы для инъекций, таких как внутривенные, внутримышечные, интраперитонеальные, и т. п.; трансдермальные лекарственные формы, включая крема, желе, порошки и пластыри; буккальные лекарственные формы; ингаляционные порошки, спреи, суспензии, и т. п.; и ректальные суппозитории.

Практикующий врач может предоставить субъекту соединение, описанное в настоящем документе, непосредственно в форме образца или может предоставить субъекту соединение опосредованно путем выдачи устного или письменного предписания на применение соединения. Кроме того, например, субъект может получать соединение самостоятельно без участия практикующего врача. Когда соединение вводится субъекту, организм субъекта некоторым образом трансформируется под действием соединения. Если соединение, описанное в настоящем документе, предоставляется в комбинации с одним или несколькими другими средствами, то предполагается, что «введение» включает в себя введение соединения и других средств в одно и то же время или в разное время. Если средства в составе комбинации вводят в одно и то же время, то они могут вводиться вместе в единой композиции, или они могут вводиться по отдельности. Предпочтительный способ

введения может варьировать в зависимости от различных факторов, например, компонентов фармацевтического состава, локализации заболевания и тяжести заболевания.

Термин «композиция» относится к соединению или его кристаллической форме, включая без ограничения соли, сольваты и гидраты соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, например к композиции, полученной/составленной процессе синтеза, до составления лекарственной формы, в процессе тестирования (например, образцы для TLC, HPLC, NMR), и т. п.

Подразумевается, что в контексте настоящего документа термин «соединение» включает в себя все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопные варианты описанных структур. Также подразумевается, что термин относится к описанным в настоящем документе соединениям, вне зависимости от того, как они были получены, например синтетическим путем, в ходе биологического процесса (например, метаболизма или ферментативного преобразования) или их комбинацией. Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут обнаруживаться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. Будучи в твердом состоянии, описанные в настоящем документе соединения и их соли могут присутствовать в различных формах, и могут принимать форму, например, сокристаллов или сольватов, включая гидраты. Соединения могут находиться в любой форме твердого состояния, такой как полиморф или сольват, поэтому если конкретно не определено иное, то ссылка с раскрытия на соединения и их соли следует понимать как охватывающую любую форму твердого состояния соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем документе соединения или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенными» понимают, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от окружающей среды, в которой оно было получено или определено. Частичное разделение может включать в себя, например, композицию, обогащенную описанными в настоящем документе соединениями. Разделение по существу может включать в себя композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по массе соединений, описанных в настоящем документе, или их солей.

В контексте настоящего документа термин «сольват» относится к форме твердого состояния соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически

приемлемой соли, которая содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного посредством нековалентных внутримолекулярных связей. Если растворитель представляет собой воду, то сольват представляет собой гидрат.

В контексте настоящего документа термин «гидрат» относится к соединению, описанному в настоящем документе, или его соли, которое дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной посредством нековалентных внутримолекулярных связей.

Термин «нуждающийся в лечении» и термин «нуждающийся в этом», приводимый со ссылкой на лечение, используются взаимозаменяемо и означают решение, принятое лицом, осуществляющим лечение и уход (например, врачом, санитаром, медицинской сестрой, и т. д. в случае людей; ветеринаром в случае животных, включая отличных от человека млекопитающих), что субъекту или животному требуется лечение или оно будет полезно. Такое решение принимают, основываясь на целом ряде факторов, которые находятся в рамках квалификации лица, осуществляющего лечение и уход, и которые включают в себя знание, что субъект или животное больны и станут больны в результате заболевания, состояния или нарушения, которое подвергается лечению соединением, описанным в настоящем документе. Соответственно, описанное в настоящем документе соединение может применяться в защитном или профилактическом варианте; или описанное в настоящем документе соединение может применяться облегчения, ингибирования или улучшения заболевания, состояния или нарушения.

Термин «субъект» относится к любому животному, включая таких млекопитающих, как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В контексте клинического испытания или скрининга или эксперимента по изучению активности субъект может представлять собой здорового добровольца или здорового участника без исходного VMAT2-опосредованного нарушения или состояния, или добровольца или участника, которому был поставлен диагноз нарушения или состояния, нуждающегося в медицинском лечении по определению специалиста-врача. Вне контекста клинического испытания находящийся под наблюдением специалиста-врача субъект, которому был поставлен диагноз нарушения или состояния, обычно описывается как субъект.

Термин «субъект детского возраста» относится к субъекту в возрасте ниже 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «детского возраста» может быть дополнительно разделен на различные подгруппы, включая: новорожденных (от рождения и в течение первого месяца жизни); младенцев (в возрасте от 1 месяца до 2 лет); детей (в возрасте от 2 лет до 12 лет); и подростков (в возрасте от 12 лет до 21 года (но не включая

22-ой день рождения)); см. например, Berhman *et al.*, Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph *et al.*, Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery *et al.*, Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

Выражение «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям (и их солям), композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без проявления излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с приемлемым соотношением пользы и риска.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к конкретной композиции, содержащей по меньшей мере один действующий ингредиент; включая без ограничения соли, сольваты и гидраты соединений, описанных в настоящем документе, в силу чего композиция подлежит исследованию на указанный действенный результат на млекопитающих (например, без ограничения на людях). Средним специалистам в данной области техники будут понятны и очевидны соответствующие методики, определяющие, обладает ли активный ингредиент целевым действенным результатом, основанным на потребности специалиста.

Термины «предупредить», «предупреждая» и «предупреждение» относятся к устранению или снижению частот возникновения или начала одного или нескольких симптомов, ассоциированных с конкретным нарушением. Например, термины «предупредить», «предупреждая» и «предупреждение» могут относиться к проведению терапии на профилактической или превентивной основе у субъекта, у которого в конечном итоге может проявиться по меньшей мере один симптом нарушения, но у которого это до сих пор не произошло. Такие субъекты могут быть определены на основании факторов риска, известных как коррелирующие с последующим возникновением заболевания, таких как присутствие биомаркера. В качестве альтернативы, превентивная терапия может осуществляться в качестве профилактической меры без ранее установленного фактора риска. Задержка начала по меньшей мере одного эпизода и/или симптома нарушения также может считаться предупреждением или профилактикой. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект может представлять собой субъекта детского возраста.

Термины «лечить», «осуществление лечения» и «лечение» относятся к медицинскому лечению заболевания, нарушения или состояния субъекта (например, субъекта) (см., например, Stedman's Medical Dictionary). В общем, соответствующая доза и схема лечения обеспечивают ингибитор VMAT2 в количестве, достаточном для получения терапевтического эффекта. Терапевтический эффект у субъектов, которым вводят



описанное(ые) в настоящем документе соединение(я)-ингибиторы VMAT2, включают в себя, например, улучшенный клинический эффект, при котором целью является предупреждение или замедление или сдерживание (облегчение) нежелательного физиологического изменения, ассоциированного с заболеванием, или предупреждение или замедление или сдерживание (облегчение) развития или тяжести такого заболевания. Эффективность одного или нескольких ингибиторов VMAT2 может включать в себя положительные или желательные клинические результаты, которые включают в себя без ограничения ослабление, уменьшение или облегчение симптомов, возникающих в результате или ассоциированных с подлежащим лечению заболеванием; уменьшение частоты симптомов; улучшение качества жизни; более длительный статус без заболевания (т. е. снижение вероятности или склонности к тому, что у субъекта будут проявляться симптомы, на основании которых ставится диагноз заболевания); уменьшение степени заболевания; стабилизированное (т. е. не ухудшающееся) состояние заболевания; задержку или замедление прогрессирования заболевания; уменьшение интенсивности или паллиативность болезненного состояния; и ремиссию (частичную или полную), определяемую или неопределяемую; и/или общую выживаемость. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект может представлять собой субъекта детского возраста.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или к количеству фармацевтической композиции, содержащей описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке по инициативе субъекта, исследователя, ветеринара, врача или другого клинициста или осуществляющего лечение и уход лица, который включает одно или несколько из следующего:

(1) предупреждение нарушения, например, предупреждение заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но у которого еще не отмечались ощущения или проявления релевантной патологии или симптоматики;

(2) ингибирование нарушения, например, ингибирование заболевания, состояния или нарушения у субъекта, у которого отмечаются ощущения или проявления релевантной патологии или симптоматики (т. е., купирование дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) улучшение состояния при нарушении, например, улучшение состояния при заболевании, состоянии или нарушении у субъекта, у которого отмечаются ощущения или проявления релевантной патологии или симптоматики (т. е., обращение патологии и/или симптоматики).

В контексте настоящего документа термин «приведение в контакт» относится к сведению вместе указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» белка VMAT2 с соединением, представленным в настоящем документе, включает в себя введение соединения, представленного в настоящем документе (или его фармацевтически приемлемой соли), субъекту, такому как человек, содержащему белок VMAT2, а также например введение соединения, представленного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий белок VMAT2.

### **Химические группы**

Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, характеризуются тем же значением, что и обычно понимаемое средним специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее раскрытие. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены во всей их полноте посредством ссылки. Если не указано иное, то в том случае, когда для представленного в настоящем документе термина существует множество определений, определения, представленные в настоящем разделе, являются преимущественными.

Термин «n-членный», где n равен целому числу, обычно описывает целое число формирующих кольцо атомов в некотором фрагменте, где число формирующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклического кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

Для соединений формулы (I) и из фармацевтически приемлемых солей, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может представлять собой отдельный фрагмент, независимо выбранный из группы, определяющей переменную. Например, если описано, что структура содержит, например, две группы R, которые одновременно присутствуют в одном соединении, то две группы R могут представлять собой различные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R, или две группы R могут быть одинаковыми.

Во всех случаях, когда группа описана как «замещенная», указанная группа может быть замещена одним или несколькими из указанных заместителей. По аналогии, если

группа описана как «незамещенная или замещенная», то в случае замещенной группы, заместитель(и) может(гут) быть выбран(ы) из одного или нескольких из указанных заместителей. Следует понимать, что замещение по указанному атому ограничивается валентностью.

В контексте настоящего документа «C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>», где «a» и «b» равны целому числу, относятся к числу атомов углерода, например, в алкильной, алкенильной или алкинильной группе, или к числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной или арильной группы. Иными словами, указанные группы могут содержать от «a» до «b» атомов углерода, включительно. Таким образом, например, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильная» группа относится ко всем алкильным группам, содержащим то 1 до 4 атомов углерода, т. е. к метилу (CH<sub>3</sub>-), этилу (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), *n*-пропилу (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), изопропилу ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), *n*-бутилу (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), изобутилу ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-), *втор*-бутилу (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-) и *трет*-бутилу ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-). Если применительно к алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной или арильной группе значения «a» и «b» не указаны, то подлежит принятию наиболее широкий диапазон, описанный для указанных определений.

В дополнение к вышесказанному, если не указано обратное, то использованные в настоящем раскрытии и прилагаемой формуле изобретения последующие термины характеризуются указанными значениями:

Термин «алкенил» относится к алкильной группе, которая содержит в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько двойных связей. Примеры алкенильных групп включают в себя алленил, винилметил и этенил. Примеры алкенильных групп включают в себя: винил (CH<sub>2</sub>=CH-), проп-1-ен-2-ил (CH<sub>2</sub>=C(Me)-), проп-1-ен-1-ил (MeCH=CH-), аллил (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>-), бут-2-ен-2-ил (CH<sub>3</sub>CH=C(Me)-), бут-1-ен-1-ил (MeCH<sub>2</sub>CH=CH-), бут-1-ен-2-ил (CH<sub>2</sub>=C(Et)-), 2-метилпроп-1-ен-1-ил (Me<sub>2</sub>C=CH-), бут-3-ен-2-ил (CH<sub>2</sub>=CHCH(Me)-), 2-метилаллил (CH<sub>2</sub>=C(Me)CH<sub>2</sub>-), бут-2-ен-1-ил (MeCH=CHCH<sub>2</sub>-), бут-3-ен-1-ил (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и бута-1,3-диен-1-ил (CH<sub>2</sub>=CHCH=CH-). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкенил группа может быть незамещенной или замещенной. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкенильная группа может содержать от 2 до 6 атомов углерода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкенильная группа может содержать от 2 до 4 атомов углерода. Алкенильная группа соединений может быть обозначена как «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил», «C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил» или сходными обозначениями.

Термин «алкокси» относится к формуле —OR, где R представляет собой алкил, определенный в настоящем документе. Неограничивающим перечнем алкокси являются

метокси, этокси, *n*-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси. Алкокси группа может представлять собой «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси», «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси» или сходными обозначениями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкоксигруппа может быть незамещенной или замещенной.

Термин «алкил» относится к полностью насыщенному неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу. Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (во всех случаях появления в настоящем документе некоторый числовой диапазон, такой как «от 1 до 20», относится к каждому целому числу в приведенном диапазоне; например, «от 1 до 20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, и т. д., и до 20 атомов углерода, включительно). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкильная группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (т. е., «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил»). Некоторые варианты осуществления представляют собой от 1 до 5 атомов углерода (т. е., C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил), некоторые варианты осуществления представляют собой от 1 до 4 атомов углерода (т. е., C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), некоторые варианты осуществления представляют собой от 1 до 3 атомов углерода (т. е., C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и некоторые варианты осуществления представляют собой 1 или 2 атома углерода. Исключительно для примера, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил» указывает на то, что в алкильной цепи присутствует от одного до четырех атомов углерода, т. е. алкильная выбрана из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила. Примеры алкильной группы включают в себя: метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, *трет*-пентил, неопентил, 1-метилбутил [т. е. -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 2-метилбутил [т. е. -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], *n*-гексил, и т. п. Если на алкильной группе присутствует один или несколько заместителей, то заместитель(и) может(гут) быть присоединен(ы) по любому доступному атому углерода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «алкиламино» относится к аминогруппе (-NH<sub>2</sub>), где атом азота замещен одной алкильной группой. Термин «алкил» характеризуется тем же определением, что и описанное в настоящем документе. «Алкиламино» группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (т. е., C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино). Примеры алкиламиногруппы включают в себя -NH(CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), и т. п.

Термин «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько тройных связей. Примеры алкинилов включают в себя этинил и пропинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкинильная группа может содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильная группа соединений может быть обозначена как «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил» или сходными обозначениями.

Термин «алкилсульфонил» относится к радикалу, состоящему из алкильного радикала, связанного с атомом серы сульфонового радикала формулы: -S(=O)<sub>2</sub>-, где алкил характеризуется тем же определением, что и описанное в настоящем документе. «Алкилсульфонильная» группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (т. е., C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсульфонил). Примеры включают в себя метилсульфонил, этилсульфонил, *n*-пропилсульфонил, изопропилсульфонил, *n*-бутилсульфонил, *втор*-бутилсульфонил, изобутилсульфонил, *трет*-бутилсульфонил, и т. п.

Термин «алкилсульфонилокси» относится к радикалу, состоящему из алкильного радикала, связанного с атомом серы сульфонилоксирадикала формулы: -S(=O)<sub>2</sub>O-, где алкил характеризуется тем же определением, что и описанное в настоящем документе. «Алкилсульфонилокси» группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (т. е., C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсульфонилокси). Примеры включают в себя метилсульфонилокси (CH<sub>3</sub>S(=O)<sub>2</sub>O-), этилсульфонилокси, *n*-пропилсульфонилокси, изопропилсульфонилокси, *n*-бутилсульфонилокси, *втор*-бутилсульфонилокси, изобутилсульфонилокси, *трет*-бутилсульфонилокси, и т. п.

Термин «амино» относится к группе -NH<sub>2</sub>.

Термин «арил» относится к ароматической кольцевой системе, содержащей 6, 10 или 14 атомов углерода, которая может содержать единственное кольцо, два конденсированных кольца или три конденсированных кольца, такой как фенил, нафталинил и фенантренил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арильная группа может содержать 6 или 10 атомов углерода (т. е., C<sub>6</sub> или C<sub>10</sub> арил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арильная группа представляет собой фенил. Если на «арильном» кольце присутствует один или несколько заместителей, то заместитель(и) может(гут) быть присоединен(ы) по любому доступному кольцевому атому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «C-амидо» группа относится к «—C(=O)N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)» группе, которая соединена с оставшейся частью молекулы через атом углерода и в которой R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> могут независимо представлять собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкенил, C<sub>6</sub> или C<sub>10</sub> арил, гетероарил или гетероцикл.

Термин «карбонил» относится к группе -C(=O)-.

Термин «циклоалкенил» относится к моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системе, которая содержит одну или несколько двойных связей по меньшей мере в одном кольце; тем не менее, при наличии более чем одной двойной связи, они не могут формировать полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам (т. е., ароматическую систему), иначе указанная группа представляла бы «арил», определенный в настоящем документе. Если циклоалкенил составлен из двух или более колец, то кольца могут быть объединены в конденсированном, связанном мостиковой связью или спиро варианте. Циклоалкенил может содержать от 3 до 12 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкенильная группа может содержать от 4 до 8 атомов углерода (т. е., «C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкенил»). Примером является циклогексенил.

Термин «циклоалкил» относится к полностью замещенной состоящей только из атомов углерода моноциклической или полициклической кольцевой системе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода (т. е., «C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил»). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода (т. е., «C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил»). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода (т. е., «C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил»). Некоторые варианты осуществления содержат от 3 до 6 атомов углерода (т. е., «C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил»). Некоторые варианты осуществления содержат от 3 до 5 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления содержат от 5 до 7 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления содержат от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, бицикло[1.1.1]пентан и циклогексил. Если на циклоалкильной группе присутствует один или несколько заместителей, то заместитель(и) может(гут) быть присоединен(ы) по любому доступному атому углерода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «диалкиламино» относится к аминогруппе (-NH<sub>2</sub>), где атом азота замещен двумя алкильными группами. Две алкильные группы могут быть одинаковыми или разными. Термин «алкил» характеризуется тем же определением, что и описанное в настоящем документе. «Диалкиламино» группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (т. е., C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>диалкиламино) при условии, что общее число атомов углерода в двух алкильных

группах не превышает четырех. Примеры включают в себя  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ , и т. п.

Термин «диалкилсульфамоил» относится к сульфонамидной группе ( $-S(=O)_2NH_2$ ), где атом азота замещен двумя алкильными группами, причем алкильные группы могут быть одинаковыми или разными. Термин «алкил» характеризуется тем же определением, что и описанное в настоящем документе. «Диалкилсульфамоильная» группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (т. е.,  $C_2$ - $C_4$ диалкилсульфамоил) при условии, что общее число атомов углерода в двух алкильных группах не превышает четырех. Примеры включают в себя  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-SO_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-SO_2N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ,  $-SO_2N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-SO_2N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ , и т. п.

Термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, в которой один или несколько из атомов водорода заменены атомом галогена (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают в себя без ограничения хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогеналкоксигруппа может содержать от 1 до 6 атомов углерода. Галогеналкокси группа соединений может быть обозначена как «галоген $C_1$ - $C_6$ алкокси», «галоген $C_1$ - $C_4$ алкокси» или сходными обозначениями.

Термин «галогеналкил» относится к определенной выше алкильной группе, где один или несколько из атомов водорода алкильной группы заменены атомом галогена (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогеналкил группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (т. е., «галоген $C_1$ - $C_6$ алкил»). Галоген $C_1$ - $C_6$ алкил может быть полностью замещенным, и в этом случае он может быть представлен формулой  $C_nL_{2n+1}$ , где L представляет собой галоген, и «n» равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Если присутствует более одного атом галогена, то атомы могут быть одинаковыми или разными и выбраны из фтора, хлора, брома и йода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогеналкил содержит от 1 до 5 атомов углерода (т. е., галоген $C_1$ - $C_5$ алкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов углерода (т. е., галоген $C_1$ - $C_4$ алкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогеналкил содержит от 1 до 3 атомов углерода (т. е., галоген $C_1$ - $C_3$ алкил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогеналкил содержит 1 или 2 атома углерода. Примеры галогеналкильных групп включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 1-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 4,4,4-трифторбутил, и т. п.

Термин «галогеналкилсульфонил» относится к радикалу, состоящему из галогеналкильного радикала, связанного с атомом серы сульфонового радикала формулы:  $-S(=O)_2-$ , где галогеналкил характеризуется тем же определением, что и описанное в настоящем документе. «Галогеналкилсульфонильная» группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (т. е., галоген $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонил). Примеры включают в себя фторметилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, хлордифторметилсульфонил, 1-фторэтилсульфонил, 2,2,2-трифторэтилсульфонил, пентафторэтилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, и т. п.

Термин «галогендиалкиламино» относится к аминогруппе ( $-NH_2$ ), в которой атом азота замещен либо одной алкильной группой и одной галогеналкильной группой, либо двумя галогеналкильными группами. Если атом азота замещен двумя галогеналкильными группами, то указанные группы могут быть одинаковыми или разными. Термины «алкил» и «галогеналкил» характеризуются теми же определениями, что и описанные в настоящем документе. «Галогендиалкиламино» группа может содержать от 1 до 4 атомов углерода (т. е., галоген $C_2$ - $C_4$ диалкиламино) при условии, что общее число атомов углерода в двух группах не превышает четырех. Примеры включают в себя  $-N(CH_3)(CF_3)$ ,  $-N(CH_3)(CF_3)$ ,  $-N(CF_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CF_3)$ ,  $-N(CH_2CF_3)_2$ , и т. п.

Термин «галоген» или «галоген-» относится к группе фтор-, хлор-, бром- или йод-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галоген или галоген- представляет собой фтор-, хлор- или бром-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галоген или галоген- представляет собой фтор- или хлор-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галоген или галоген- представляет собой фтор-.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой системе, содержащей в кольцевой системе по меньшей мере один гетероатом, то есть атом отличного от углерода элемента, включая без ограничения азот, кислород и серу. Некоторые варианты осуществления представляют собой «5-6-членный гетероарил» и относятся к ароматическому кольцу, содержащему 5-6 кольцевых атомов в единственном кольце и содержащему по меньшей мере один гетероатом в кольцевой системе. Примеры гетероарильных колец включают в себя без ограничения пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, изоиндолил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензотиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, дибензо[b,d]фуран, дибензо[b,d]тиофен, фенантридинил, бензимидазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, и т. п. Гетероарильная группа



может быть замещенной или незамещенной. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов или от 5 до 7 кольцевых атомов. Гетероарильная группа может быть обозначена как «5-7-членный гетероарил», «5-10-членный гетероарил» или сходными обозначениями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил может представлять собой замещенную или незамещенную C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти-, до 14-членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления может представлять собой замещенное или незамещенное C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> пяти- или шестичленное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил может представлять собой замещенную или незамещенную C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> 8-, 9- или 10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> 8-, 9- или 10-членный гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероарил представляет собой имидазо[2,1-b]тиазолил, 1*H*-индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, бензизоксазолил, индазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, пиридо[3,4-b]пирозинил или пиридо[4,3-d]пиримидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил представляет собой замещенную или незамещенную C<sub>8</sub>-C<sub>13</sub> 13- или 14-членную трициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил может представлять собой азолил, такой как имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть замещенным или незамещенным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 5-членный гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 5-членный гетероарил представляет собой фуранил, тиенил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, изотиазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, оксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 6-членный гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 6-членный гетероарил представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления «5-10-членный гетероарил» относится к следующему: фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиноксалинил, триазинил, бензофуранил, 1*H*-индолил, бензо[*b*]тиофенил, и т. п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «5-10-членный гетероарил» относится к следующему: пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, 1*H*-индолил, хиноксалинил, тиадиазолил, и т. п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «5-10-членный гетероарил» относится к следующему: пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, 1*H*-индолил, хиноксалинил, тиадиазолил, имидазо[4,5-*c*]пиридинил, и т. п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «гетероцикл» относится к 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, до 18-членной моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, в которой упомянутую кольцевую систему формируют атомы углерода вместе с 1-5 гетероатомами, необязательно содержащую одну или несколько ненасыщенных связей, расположенных при этом таким образом, что в моноциклическом кольце или по меньшей мере в одном кольце бициклической или трициклической кольцевой системы полностью делокализованная  $\pi$ -электронная система (ароматическая система) не формируется. Гетероатом(ы) представляет(ют) собой атом отличного от углерода элемента, включая без ограничения кислород, серу и азот. Если гетероцикл составлен из двух или более колец, то кольца могут быть объединены в конденсированном, связанном мостиковой связью или спиро варианте, где гетероатом(ы) может(гут) присутствовать либо неароматическом, либо в ароматическом кольце в кольцевой системе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «4-7-членный гетероцикл» относится к насыщенной неароматической кольцевой системе, содержащей от 4 до 7 кольцевых атомов, в которой по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «3-6-членный гетероцикл» относится к насыщенному неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 6 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «4-6-членный гетероцикл» относится к насыщенному неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 4 до 6 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или два гетероатома в кольцевой системе независимо выбраны из O (кислорода) и N (азота). В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклил может содержать смежную с гетероатомом карбонильную (C=O) группу, то есть быть замещенным оксогруппой на смежном с гетероатомом атоме углерода, где замещенная кольцевая система представляет собой лактам, лактон, циклический имид, циклический тиимид или циклический карбамат. Примеры незамещенной или оксо-замещенной «гетероциклильной» группы включают в себя без ограничения азиридирил, азетидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,2-диоксаланил, 1,3-диоксаланил, 1,4-диоксаланил, 1,3-оксатианил, 1,4-оксатиинил, 1,3-оксатиоланил, 1,3-дитиолил, 1,3-дитиоланил, 1,4-оксатианил, тетрагидро-1,4-тиазинил, 2*H*-1,2-оксазинил, малеимидил, сукцинимидил, диоксопиперазинил, гидантоинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изоиндолинил, индолинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксазолидинонил, тиазолинил, тиазолидинил, морфолинил, оксиранил, пиперидинил-N-оксид, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пирролидонил, пирролидионил, 4-пиперидонил, пирозолинил, пирозолидинил, 2-оксопирролидинил, тетрагидропиранил, 4*H*-пиранил, тетрагидротииопиранил, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,4-диазабицикло[3.1.1]гептан, 2-азаспиро[3,3]гептан, 2,6-диазаспиро[3,3]гептан, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан и их бензо-конденсированные аналоги (например, бензимидазолидинонил, тетрагидрохинолинил и 3,4-метилendioксифенил). Гетероциклильная группа может быть обозначена как «3-10-членный гетероциклил» или сходными обозначениями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклил может представлять собой C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, до 13-членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклил может представлять собой замещенное или незамещенное C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклил может представлять собой замещенную или незамещенную C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклил может представлять собой замещенную или незамещенную C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 12- или 13-членную трициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероатом(ы) шестичленных моноциклических гетероциклилов выбраны из одного-трех гетероатомов из атомов O (кислорода), N (азота) или S (серы), и

гетероатом(ы) пятичленных моноциклических гетероциклов выбраны из одного или двух гетероатомов, выбранных из атомов O (кислорода), N (азота) или S (серы). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероцикл может представлять собой азиридирил, азетидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,2-диоксаланил, 1,3-диоксаланил, 1,3-оксатианил, 1,4-оксатианил, 1,3-оксатиоланил, 1,3-дитиолил, 1,3-дитиоланил, 1,4-оксатианил, тетрагидро-1,4-тиазинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изоиндолинил, индолинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, морфолинил, оксиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,4-диазабицикло[3.1.1]гептан, 2-азаспиро[3,3]гептан, 2,6-диазаспиро[3,3]гептан, тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидинил, [1,3]диоксоло[4,5-*c*]пиридинил, [1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридинил, [1,3]диоксоло[4,5-*d*]пиримидинил или 3,4-метилendioксифенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления незамещенный или замещенный гетероцикл может быть выбран из азиридина, азетидина, пиперидина, морфолина, оксетанила, пиперазина, пирролидина, тиоморфолина, 2-пиперидона, 1,1-диоксидотиоморфолина, оксоланила (тетрагидрофуранила) и оксанила (тетрагидропиранила). Если на гетероциклической присутствуют один или несколько заместителей, то заместитель(и) может(гут) быть присоединен(ы) по любому доступному атому углерода и/или гетероатому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклическая группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «оксо» относится к заместителю =O.

Термин «нитро» относится к группе -NO<sub>2</sub>.

Термин «сульфамоил» относится к группе -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

В контексте настоящего документа «вспомогательное вещество» относится к веществу, которое добавляется в композицию для того, чтобы обеспечить композицию без ограничения объемностью, однородностью, стабильностью, связывающей способностью, смазкой, разрыхляющей способностью, и т. д. «Разбавитель» представляет собой тип вспомогательного вещества и относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не обладает фармакологической активностью, но может быть фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель может использоваться для

увеличения объемности потенциального лекарственного средства, чья масса слишком мала для производства и/или введения. Он также может представлять собой жидкость для растворения лекарственного средства, подлежащего введению посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой физиологически и фармацевтически подходящее нетоксичное и неактивное вещество или ингредиент, которые не влияют на активность лекарственной субстанции. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в области фармации и описаны, например, в документе Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties and Safety, 5<sup>th</sup> Ed., 2006 и в документе Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). В композиции могут быть предусмотрены консерванты, стабилизаторы, красители, буферы, и т. п. Специалист в данной области техники сможет дополнительно ввести в состав соединение, раскрытое и описанное в настоящем документе, соответствующим образом и в соответствии с принятыми технологиями, такими как раскрытые в документе Remington, представленном выше.

В контексте настоящего документа «доза» или «дозировка» относится к отмеренному количеству лекарственной субстанции, подлежащей приему субъектом в какой-то момент. В соответствии с определенными вариантами осуществления, при которых лекарственная субстанция не является свободным основанием или свободной кислотой, количество представляет собой молярный эквивалент соответствующего количества свободного основания или свободной кислоты.

В контексте настоящего документа «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям соединения, содержащим кислый или основной фрагмент, которые не являются биологически или иным образом нежелательными для применения в фармацевтическом средстве. Во многих случаях соединения, раскрытые в настоящем документе, способны формировать соли кислоты и/или основания по причине присутствия фрагмента кислоты или основания (например, аминогрупп и/или карбоксильных групп или сходных с ними групп). Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть сформированы путем объединения соединения, содержащего фрагмент основания, с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные могут быть сформированы путем объединения соединения, содержащего фрагмент кислоты, с неорганическими и органическими основаниями.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или несколько стереоцентров. Если не указано иное, то предусмотрены все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры. Следует понимать, что в любом описанном в

настоящем документе соединении, содержащем один или несколько хиральных центров, если абсолютная стереохимия конкретно не указана, то каждый центр может независимо соответствовать (R)-конфигурации или (S)-конфигурации или их смеси. Таким образом, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, представлять собой рацемическую смесь, диастереоизомерно чистыми, диастереоизомерно обогащенными или представлять собой стереоизомерную смесь. Получение энантиомерно чистых или энантиомерно обогащенных форм может осуществляться путем расщепления рацемических смесей или путем использования энантиомерно чистых или обогащенных исходных веществ, или путем стереоселективного или стереоспецифического синтеза. Стереохимические определения доступны в документе E.L. Eliel, S.H. Wilen & L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1994, который включен во всей его полноте в настоящий документ посредством ссылки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, в которых описанное в настоящем документе соединение является хиральным или иным образом содержит один или несколько стереоцентров, указанное соединение может быть получено с энантиомерным избытком или диастереоизомерным избытком более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95%, более чем приблизительно 99%, более чем приблизительно 99,5% или более чем приблизительно 99,9%.

Расщепление рацемических смесей соединений может проводиться любым из многочисленных способов, известных из уровня техники. Примеры способов включают в себя фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей органической кислоты с рацемическим соединением, содержащим основную группу. Другие хиральные расщепляющие агенты, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают в себя стереоизомерно чистые формы метилбензиламина (например, S и R формы или диастереоизомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, *N*-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан, и т. п. По аналогии, фракционная перекристаллизация с использованием хирального расщепляющего основания может быть использована с рацемическим соединением, содержащим основную группу.

Расщепление рацемических смесей также может проводиться путем элюирования на хиральной колонке. Подходящая композиция элюирующего растворителя может быть определена специалистом в данной области техники.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, может быть получено с энантиомерным избытком, составляющим по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99%, по меньшей мере приблизительно 99,5%, или по меньшей мере приблизительно 99,9%, или с энантиомерным избытком, находящимся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, может быть получено с энантиомерным избытком, составляющим по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, или по меньшей мере 99,9%, или с энантиомерным избытком, находящимся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, может быть получено с диастереоизомерным избытком, составляющим по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99%, по меньшей мере приблизительно 99,5%, или по меньшей мере приблизительно 99,9%, или с диастереоизомерным избытком, находящимся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, может быть получено с диастереоизомерным избытком, составляющим по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере

99,5%, или по меньшей мере 99,9%, или с диастереоизомерным избытком, находящимся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений.

В дополнение следует понимать, что если описанное в настоящем документе соединение содержит одну или несколько двойных связей (например, C=C, C=N, и т. п.) или других центров геометрической асимметрии, и если не указано иное, то следует понимать, что соединение включает в себя оба E и Z геометрических изомера (например, *цис* или *транс*). *Цис* и *транс* геометрически изомеры соединений, описанных в настоящем документе, могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельной изомерной формы.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы являются результатом смены местами одинарной связи со смежной двойной связью с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные протонированные состояния, характеризующиеся той же эмпирической формулой и общим зарядом. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон–енол, пары амид–имидокислота, пары лактам–лактим, пары енамин–имин и циклические формы, в которых протон может занимать два и более положения гетероциклической системы, например, 1*H*- и 3*H*-имидазол, 1*H*-, 2*H*- и 4*H*-1,2,4-триазол, 1*H*- и 2*H*-изоиндол и 1*H*- и 2*H*-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или могут быть стерически заключены в одну форму посредством соответствующего замещения.

Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли могут обнаруживаться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители, например, в форме гидратов или сольватов. При нахождении в твердом состоянии соединения, описанные в настоящем документе, и их соли могут принимать различные формы и, например, могут принимать форму сольватом, например гидратов. Соединение могут находиться в любой твердой форме, такой как кристаллическая форма, аморфная форма, сольватированная форма, и т. д., и если в явном виде не указано иное, то ссылку на описание соединений и их солей следует расценивать как охватывающую любую твердую форму соединения.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут использоваться в нейтральной форме, такой как форма свободной кислоты или свободного основания. В качестве альтернативы, соединения могут использоваться в форме фармацевтически приемлемых солей, такие как фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные или основно-аддитивные соли.



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем документе соединения или их соли являются по существу разделенными. Выражение «по существу разделенный» относится к соединению, которое по меньшей мере частично или по существу отделено от окружающей среды, в которой оно было получено или определено. Частичное разделение может охватывать, например, композицию, обогащенную описанным в настоящем документе соединением. Разделение по существу может охватывать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по массе соединения, описанного в настоящем документе, или его соли.

### **Изотопы**

Соединения, раскрытые и описанные в настоящем документе, предусматривают и охватывают атомы в каждом положении соединения, независимо характеризующиеся: 1) изотопным распределением химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам; или 2) изотопным распределением в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств, если контекстом в явном виде не определено иное. Конкретный химический элемент характеризуется атомным числом, определяемым числом протонов в атомном ядре. Каждое атомное число определяет конкретный химический элемент, но не изотоп; атом данного элемента может характеризоваться широким диапазоном числа нейтронов. Число протонов и нейтронов в ядре представляет собой массовое число атома, и каждый изотоп данного элемента характеризуется отличным массовым числом. Соединения, в которых один или несколько атомов характеризуются изотопным распределением химического элемента в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств, обычно называют изотопно-мечеными. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать в себя любое изотопное распределение упомянутого элемента. Например, в структуре соединения атом водорода может быть раскрыт в явном виде или пониматься как присутствующий в соединении. В любом положении соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может характеризоваться изотопным распределением водорода, включая без ограничения протий ( $^1\text{H}$ ) и дейтерий ( $^2\text{H}$ ) в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам, и в количествах, пропорционально отличных от обычно

обнаруживаемых в природе количеств. Таким образом, если контекстом в явном виде не определено иное, то приведенная в настоящем документе ссылка на соединение охватывает все потенциальные изотопные распределения для каждого атома. Примеры изотопов включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, тора, хлора, брома и йода. Специалисту в данной области техники следует понимать, что любое из соединений, раскрытых и описанных в настоящем документе, может включать в себя радиоактивные изотопы. Соответственно, также предусмотрено применение соединений, раскрытых и описанных в настоящем документе, в которых один или несколько атомов характеризуются изотопным распределением, отличным от обычно обнаруживаемого в природе распределения, например характеризующимся большим относительным содержанием  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$  или большим относительным содержанием  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , чем обнаруживаемое в природе. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя протий ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ) и тритий ( $^3\text{H}$ ). Изотопы углерода включают в себя углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ) и углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Изотопы азота включают в себя азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ) и азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ). Изотопы кислорода включают в себя кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ) и кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ). Изотопы фтора включают в себя фтор-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ) и фтор-19 ( $^{19}\text{F}$ ). Изотопы фосфора включают в себя фосфор-31 ( $^{31}\text{P}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ ), фосфор-34 ( $^{34}\text{P}$ ), фосфор-35 ( $^{35}\text{P}$ ) и фосфор-36 ( $^{36}\text{P}$ ). Изотопы серы включают в себя серу-32 ( $^{32}\text{S}$ ), серу-33 ( $^{33}\text{S}$ ), серу-34 ( $^{34}\text{S}$ ), серу-35 ( $^{35}\text{S}$ ), серу-36 ( $^{36}\text{S}$ ) и серу-38 ( $^{38}\text{S}$ ). Изотопы серы включают в себя хлор-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлор-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ) и хлор-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ). Изотопы брома включают в себя бром-75 ( $^{75}\text{Br}$ ), бром-76 ( $^{76}\text{Br}$ ), бром-77 ( $^{77}\text{Br}$ ), бром-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), бром-81 ( $^{81}\text{Br}$ ) и бром-82 ( $^{82}\text{Br}$ ). Изотопы брома включают в себя йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-124 ( $^{124}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ) и йод-135 ( $^{135}\text{I}$ ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атомы в каждом положении соединения характеризуются изотопным распределением для каждого химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атом в одном положении соединения характеризуется изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств (оставшиеся атомы характеризуются изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атомы по меньшей мере в двух положениях соединения независимо характеризуется изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств (оставшиеся

атомы характеризуются изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атомы по меньшей мере в трех положениях соединения независимо характеризуется изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств (оставшиеся атомы характеризуются изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атомы по меньшей мере в четырех положениях соединения независимо характеризуется изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств (оставшиеся атомы характеризуются изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атомы по меньшей мере в пяти положениях соединения независимо характеризуется изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств (оставшиеся атомы характеризуются изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атомы по меньшей мере в шести положениях соединения независимо характеризуется изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорционально отличных от обычно обнаруживаемых в природе количеств (оставшиеся атомы характеризуются изотопным распределением для химического элемента в количествах, пропорциональных обычно обнаруживаемым в природе количествам).

Определенные соединения, например соединения, содержащие в своем составе радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , также применимы в методах анализа лекарственных средств или распределения субстрата в тканях. Изотопы трития ( $^3\text{H}$ ) и углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ) являются особенно предпочтительными по причине простоты получения и способности к обнаружению. Соединения с изотопами, таким как дейтерий ( $^2\text{H}$ ), в больших количествах, чем обычно обнаруживаемые в природе количества, могут наделять определенными терапевтическими преимуществами, являющимися результатом большей метаболической устойчивости, например, такими как увеличенное время полужизни *in vivo* или сниженным требованиями к дозировке. Изотопно-меченые соединения, как правило, могут быть получены путем осуществления методик, обычно практикуемых в области химии. Для измерения такой неоднородности или обогащения содержания изотопов

легкодоступны такие способы, как масс-спектрометрия, а для изотопов, которые являются радиоактивными изотопами, доступны дополнительные методы, такие как детекторы радиоактивности, используемые в комбинации с HPLC или GC.

В контексте настоящего документа «изотопный вариант» означает соединение, которое содержит изотоп одного или нескольких атомов, которые составляют такое соединение, с относительным содержанием, не обнаруживаемым в природе. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения характеризуется не обнаруживаемыми в природе относительными содержаниями одного или нескольких изотопов, включая без ограничения протий ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ), углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ), кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ), фтор-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ), фосфор-31 ( $^{31}\text{P}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ ), серу-32 ( $^{32}\text{S}$ ), серу-33 ( $^{33}\text{S}$ ), серу-34 ( $^{34}\text{S}$ ), серу-35 ( $^{35}\text{S}$ ), серу-36 ( $^{36}\text{S}$ ), хлор-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлор-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), хлор-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), бром-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), бром-81 ( $^{81}\text{Br}$ ), йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йод-127 ( $^{127}\text{I}$ ), йод-129 ( $^{129}\text{I}$ ) и йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ). В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, то есть нерадиоактивной. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения характеризуется не обнаруживаемыми в природе относительными содержаниями одного или нескольких изотопов, включая без ограничения водород ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ) и кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ). В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, то есть радиоактивной. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения, описанного в настоящем документе, характеризуется не обнаруживаемыми в природе относительными содержаниями одного или нескольких изотопов, включая без ограничения тритий ( $^3\text{H}$ ), углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ) и кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ). Следует понимать, что в представленных в настоящем документе соединениях, что в качестве примера любой водород может включать в себя  $^2\text{H}$  в качестве основной изотопной формы, или в качестве примера любой углерод может включать в себя  $^{13}\text{C}$  в качестве основной изотопной формы, или в качестве примера любой азот может включать в себя  $^{15}\text{N}$  в качестве основной изотопной формы, и в качестве примера любой кислород может включать в себя  $^{18}\text{O}$  в качестве основной изотопной формы. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения характеризуется не обнаруживаемыми в природе относительным содержанием дейтерия ( $^2\text{H}$ ).

Применительно к представленным в настоящем документе соединениям, если указано, что в конкретном положении атома содержится дейтерий или «D» или «d», то следует понимать, что распространенность изотопа в указанном положении существенно выше, чем распространенность изотопа в природе, которая составляет приблизительно 0,015%. Положение, обозначенное как содержащее дейтерий, обычно характеризуется минимальным коэффициентом изотопного обогащения, составляющего в определенных вариантах осуществления по меньшей мере 3500 (включение дейтерия 52,5%), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%) в каждом указанном положении дейтерия. По аналогии, применительно к представленным в настоящем документе соединениям, если указано, что в конкретном положении атома содержится конкретный изотоп, то следует понимать, что распространенность конкретного изотопа в указанном положении существенно выше, чем распространенность этого изотопа в природе. Положение, обозначенное как содержащее конкретный изотоп, обычно характеризуется в определенных вариантах осуществления минимальным коэффициентом изотопного обогащения, соответствующим включению указанного изотопа, равного по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 67,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5%, в каждом указанном положении.

Синтетические способы включения радиоактивных изотопов в органические соединения применимы к соединениям, описанным в настоящем документе, и хорошо известны в данной области техники. Указанные синтетические способы, например, с включением радиоактивного трития в молекулы-мишени, заключаются в следующем:

А. Каталитическое восстановление газообразным тритием: Данная методика обычно обеспечивает продукты с высокой удельной радиоактивностью и требует использования галогенированных или ненасыщенных предшественников.

В. Восстановление боргидридом натрия [ $^3\text{H}$ ]: Данная методика довольно недорогая и требует использования предшественников, содержащих способные к восстановлению функциональные группы, таких как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и тому подобное.

С. Восстановление алюмогидридом лития [ $^3\text{H}$ ]: Данная методика обеспечивает получение продуктов с почти теоретической удельной радиоактивностью. Она также требует использования предшественников, содержащих способные к восстановлению функциональные группы, таких как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и тому подобное.

Д. Мечение путем воздействия газообразным тритием: Данная методика предусматривает воздействие газообразным тритием на предшественников, содержащих способные к обмену протоны, в присутствии подходящего катализатора.

Е. *N*-метилирование с использованием метилйодида [ $^3\text{H}$ ]: Данную методику обычно используют для получения *O*-метилированных или *N*-метилированных ( $^3\text{H}$ ) продуктов путем обработки соответствующих предшественников метилйодидом ( $^3\text{H}$ ) с высокой удельной радиоактивностью. В общем, данная методика позволяет обеспечивать более высокую удельную радиоактивность, такую как, например, приблизительно 70-90 Ки/ммоль.

Синтетические способы включения радиоактивного  $^{125}\text{I}$  в молекулы-мишени включают в себя:

А. Реакция Зандмейера и подобные реакции: В данной методике ариламин или гетероариламин преобразуют в соль диазония, такую как соль тетрафторборат диазония, а затем в соединение, меченное  $^{125}\text{I}$ , с использованием  $\text{Na}^{125}\text{I}$ . О типовой методике сообщалось Zhu, G-D и соавторами в документе *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

В. *Орто*-йодирование фенолов с использованием  $^{125}\text{I}$ : Данная методика позволяет обеспечивать включение  $^{125}\text{I}$  в *орто*-положение фенола, о чем сообщалось Collier, T. L. и соавторами в документе *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

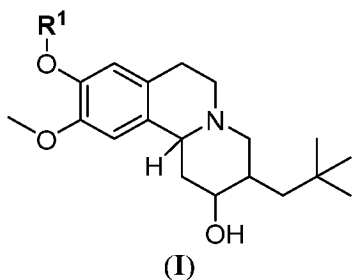
С. Обмен арилбромида и гетероарилбромида с  $^{125}\text{I}$ : Данная методика, как правило, представляет собой двухстадийный процесс. Первая стадия представляет собой преобразование арилбромида или гетероарилбромида в соответствующее промежуточное соединение триалкилолова с использованием, например, катализируемой Pd реакции [т. е.  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] или через соединение арил- или гетероариллития в присутствии галогенида триалкилолова или гексаалкилдиолова [например галогенид триалкилолова или гексаалкилдиолово [*e.g.*,  $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ]]. О типовой методике сообщалось Le Bas, M.-D. и соавторами в документе *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 2001, 44, S280-S282.

Меченая радиоактивным изотопом форма соединения, описанного в настоящем документе, может применяться в скрининговых исследованиях для качественного определения/оценки соединений. В общих чертах, новое синтезированное или идентифицированное соединение (т. е., тестируемое соединение) может быть оценено на

его способность восстанавливать связывание меченой радиоактивным изотопом формы соединения, раскрытого в настоящем документе, с VMAT2. Способность тестируемого соединения конкурировать с меченой радиоактивным изотопом формой соединения, описанного в настоящем документе, за связывание с VMAT2 коррелирует с его аффинностью связывания.

### Соединения

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

**R<sup>1</sup>** представляет собой **R<sup>2A</sup>**,  $-(CH_2)_m-R^{2B}$  или  $-(CH_2)_n-OR^{2C}$ ;

**R<sup>2A</sup>** представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими **R<sup>A</sup>**;

каждый **R<sup>A</sup>** независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсульфонила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>диалкиламино, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>диалкилсульфамоила, галогена, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогенC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>диалкиламино, 4-7-членного гетероцикла, -CN, -OH и оксо;

**R<sup>2B</sup>** представляет собой арил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероцикл, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими **R<sup>B</sup>**;

каждый **R<sup>B</sup>** независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсульфонила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсульфонилокси, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, галогена, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсульфонила, оксо и -OH;

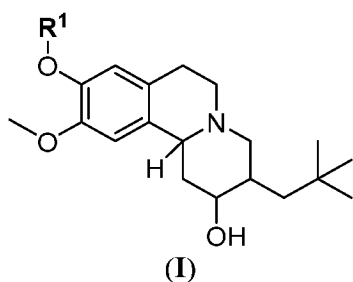
**R<sup>2C</sup>** представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими **R<sup>C</sup>**;

каждый **R<sup>C</sup>** независимо представляет собой -CN или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

**m** равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

**n** равен 1, 2 или 3.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$R^1$  представляет собой  $R^{2A}$ ,  $-(CH_2)_m-R^{2B}$  или  $-(CH_2)_n-OR^{2C}$ ;

$R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ ;

каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ ;

$R^{2B}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ;

каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора,  $-CN$ ,  $-CH_2CN$  и  $-OH$ ;

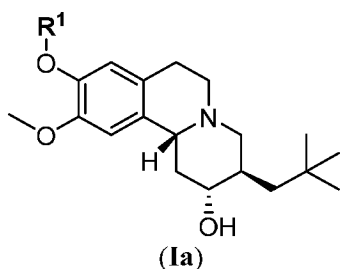
$R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ ;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой  $-CN$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$m$  равен 0, 1, 2 или 3; и

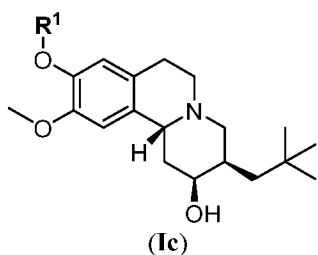
$n$  равен 1, 2 или 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемую соль. Стереохимия для соединения формулы (Ia) соответствует  $2R,3R,11bR$ .

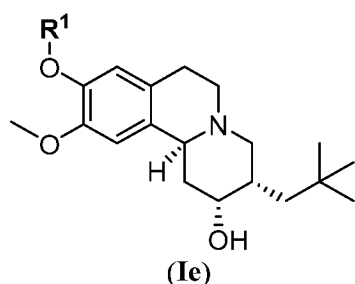
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):





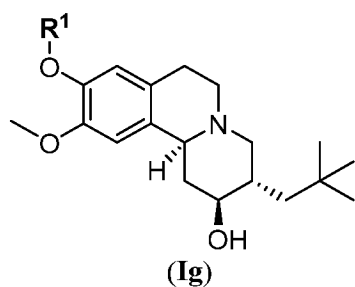
или его фармацевтически приемлемую соль. Стереохимия для соединения формулы (Ie) соответствует *2S,3R,11bR*.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie):



или его фармацевтически приемлемую соль. Стереохимия для соединения формулы (Ie) соответствует *2R,3S,11bS*.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ig):



или его фармацевтически приемлемая соль. Стереохимия для соединения формулы (Ig) соответствует *2S,3S,11bS*.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , где значение  $R^A$  описано выше и ниже в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_2$ - $C_4$ диалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ диалкилсульфамоила, галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкокси, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила, галоген $C_2$ - $C_4$ диалкиламино, 4-7-членного гетероциклила, -CN, -OH и оксо. Следует понимать, что в случае присутствия двух или более  $R^A$ , они могут быть одинаковыми или разными. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

в случае присутствия двух или более  $R^A$ , они являются одинаковыми. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в случае присутствия двух или более  $R^A$ , они являются разными.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним, двумя, тремя или четырьмя  $R^A$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним  $R^A$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным двумя  $R^A$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным тремя  $R^A$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил, замещенный одним или несколькими  $R^A$ , где значение  $R^A$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил, замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой проп-2-ен-1-ил, замещенный одним или несколькими метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одним или несколькими  $R^A$ , где значение  $R^A$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой *n*-бутил, этил, 2-этилбутил, *n*-пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил, метил или *n*-пентил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_2$ - $C_4$ диалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ диалкилсульфамоила, галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкокси, галоген $C_2$ -

С<sub>4</sub>диалкиламино, 4-7-членного гетероциклила, -CN, -ОН и оксо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из метокси, метиламино, метилсульфонила, диметиламино, *N,N*-диметилсульфамоила, хлора, фтора, трифторметокси, метил(2,2,2-трифторэтил)амино, метил(трифторметил)амино, морфолино, -CN, -ОН и оксо.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой *n*-бутил, этил, 2-этилбутил, *n*-пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил, метил или *n*-пентил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , независимо выбранными из группы, состоящей из С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилсульфонила, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>диалкиламино, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>диалкилсульфамоила, галогена, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, галогенС<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>диалкиламино, 4-7-членного гетероциклила, -CN, -ОН и оксо.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксибутил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксибутил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтоксипропил), 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, (*N,N*-диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксибутил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, 5,5,5-трифторпентил или 4,4,4-трифторбутил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя  $R^A$ ; и каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, или тремя  $R^A$ ; и каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, замещенный одним, двумя, или тремя атома фтора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами, каждая из которых независимо выбрана из атома фтора и С-

амидогруппы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, замещенный одним, двумя, или тремя атомами фтора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CH_2CF_3$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $-CH_2CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CH_2CF_3$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, замещенный одним или несколькими  $R^A$ , где значение  $R^A$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и галоген $C_1$ - $C_4$ алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и трифторметила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$  независимо выбранными из группы, состоящей из фтора и трифторметила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил или 3,3-дифторциклопентил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 4-7-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ , где значение  $R^A$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой азетидин-3-ил, оксетан-3-ил или пирролидин-3-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила и оксо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, 2,2,2-трифторэтила и оксо.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой азетидин-3-ил, оксетан-3-ил или пирролидин-3-ил, причем каждый из них является

незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$  независимо выбранными из группы, состоящей из метила, 2,2,2-трифторэтила и оксо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил или 1-метилазетидин-3-ил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил, *n*-бутил, этил, 2-этилбутил, *n*-пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил (изобутил), метил, *n*-пентил, циклобутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, азетидин-3-ил, оксетан-3-ил или пирролидин-3-ил; причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , независимо выбранными из группы, состоящей из метокси, метиламино, метилсульфонила, диметиламино, *N,N*-диметилсульфамоила, хлора, фтора, трифторметокси, метил(2,2,2-трифторэтил)амино, метил(трифторметил)амино, морфолино, -CN, -OH, трифторметила, метила, 2,2,2-трифторэтила и оксо.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксибутил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксибутил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтоксипропил), 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, (*N,N*-диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксибутил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил, 1-метилазетидин-3-ил, 5,5,5-трифторпентил или 4,4,4-трифторбутил.

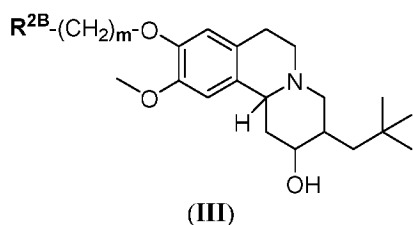
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 2,2-дифторэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 2,2-дифторпропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 3,3,3-трифторпропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой этил. В соответствии с



представляет собой 2-гидрокси-3-морфолинопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой циклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 4-(трифторметил)циклогексил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 2-фторциклопентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 3,3-дифторциклопентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой оксетан-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 1-метилазетидин-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 5,5,5-трифторпентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой 4,4,4-трифторбутил.

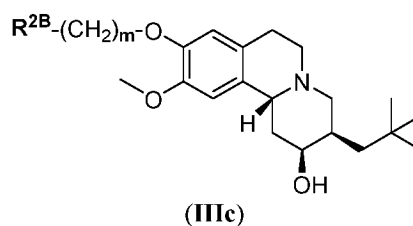
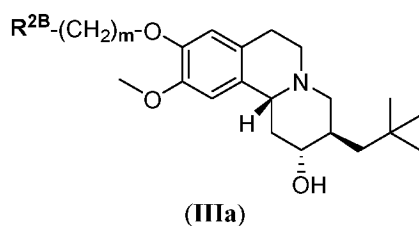
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-R^{2B}$ .

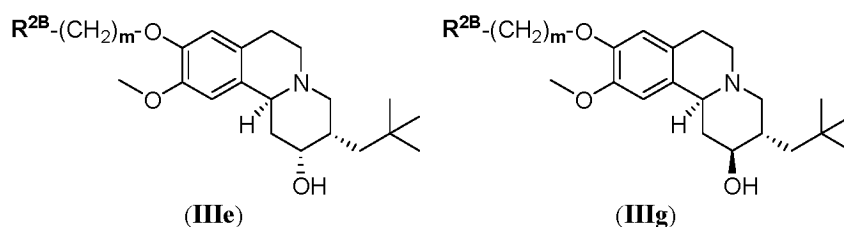
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемую соль, где  $m$  и  $R^{2B}$  характеризуются теми же определениями, что и описанные в настоящем документе, и каждый может быть независимо выбран из любого из вариантов осуществления, описанных выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из формулы (IIIa), формулы (IIIc), формулы (IIIe) или формулы (IIIg):





или его фармацевтически приемлемую соль, где  $m$  и  $R^{2B}$  характеризуются теми же определениями, что и описанные в настоящем документе, и каждый может быть независимо выбран из любого из вариантов осуществления, описанных выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIa). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIc). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIe). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIg).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 0, 1, 2 или 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 0, 1 или 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 0 или 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 0.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $m$  равен 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ . Следует понимать, что в случае присутствия двух или более  $R^B$ , они могут быть одинаковыми или разными. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в случае присутствия двух или более  $R^B$ , они являются одинаковыми. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в случае присутствия двух или более  $R^B$ , они являются разными.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил, причем



каждый из них является незамещенным или замещенным одним, двумя, тремя или четырьмя  $R^B$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним  $R^B$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным двумя  $R^B$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным тремя  $R^B$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным четырьмя  $R^B$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ , где значение  $R^B$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила, галоген $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила и  $-CN$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, трифторметила, (дифторметил)сульфонила и  $-CN$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ , независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, трифторметила, (дифторметил)сульфонила и  $-CN$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой фенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 4-(трифторметил)фенил, 4-((дифторметил)сульфонил)-фенил или 3-цианофенил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, замещенный одним или несколькими  $R^B$ , где значение  $R^B$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклогексил, циклопентил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил,

причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонилокси, -CN, - $CH_2CN$ , галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила и -ОН.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из этила, метилсульфонила, метилсульфонилокси, -CN, - $CH_2CN$ , фтора, дифторметила, трифторметила и -ОН.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклогексил, циклопентил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ , независимо выбранными из группы, состоящей из этила, метилсульфонила, метилсульфонилокси, -CN, - $CH_2CN$ , фтора, дифторметила, трифторметила и -ОН.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 1-гидроксициклобутил, циклопропил, 1-цианоциклопропил, 1-фторциклопропил, циклобутил, 1-цианоциклобутил, 1-(цианометил)циклопропил, 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 1-(дифторметил)циклопропил, 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил, 1-(трифторметил)циклопентил, 2-этилциклопропил, 1-((метилсульфонил)окси)циклопропил, 1-(метилсульфонил)циклопропил или 2,2-дифторциклопропил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, CN, - $CH_2CN$  и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или двумя атомами фтора.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ , где значение  $R^B$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,3-оксазол-4-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-пиразол-5-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, пиразин-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил или тиазол-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $-CN$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из метила и  $-CN$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,3-оксазол-4-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-пиразол-5-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, пиразин-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил или тиазол-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ , независимо выбранными из группы, состоящей из метила и  $-CN$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой имидазол-1-ил, 5-метил-1,3-оксазол-2-ил, 5-цианофуран-2-ил, изоксазол-3-ил, оксазол-4-ил, 6-цианопиридин-2-ил, 5-цианопиридин-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил, изоксазол-5-ил, 1*H*-имидазол-2-ил или 1*H*-тетразол-5-ил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 4-7-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ , где значение  $R^B$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой оксетан-3-ил, оксетан-2-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), пирролидин-1-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, азетидин-3-ил, 1,4-диоксепан-6-ил или тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил, замещенный одним или несколькими  $R^B$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена, оксо и  $-CN$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, фтора, оксо и  $-CN$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой оксетан-3-ил, оксетан-2-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), пирролидин-1-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, азетидин-3-ил, 1,4-диоксепан-6-ил или тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ , независимо выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, оксо и  $-CN$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 3-фтороксетан-3-ил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 3,3-дифторпирролидин-1-ил, 1-цианоиперидин-4-ил, 1-метилазетидин-3-ил, 6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил или 1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один гетероатом, выбранный из атома кислорода и серы, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя атомами фтора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один гетероатом, выбранный из кислорода и серы, где  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя атомами фтора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя атомами фтора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой оксетан-

3-ил или оксолан-3-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним фтор.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой гетероцикл, замещенный одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую в составе кольца от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее в составе кольца от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членную бициклическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую в составе кольца от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -CN, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH и -OCH<sub>3</sub>. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 4-5-членный моноциклический гетероцикл, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где 4-5-членный моноциклический гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -OH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-13-членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую в составе кольца от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое

гетероциклическое кольцо, содержащее в составе кольца от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома,  $-CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_3$  и  $-OCH_2CH_3$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_2-C_{10}$  4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членную бициклическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую в составе кольца от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора,  $-CN$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$  и  $-OCH_3$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероцикл, содержащий в составе кольца один гетероатом, выбранный из кислорода и серы, где  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероцикл, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где  $C_3-C_4$  4-5-членный моноциклический гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой оксетан-3-ил или оксолан-3-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним фтором.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,4-диоксепан-6-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-пиразол-5-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, азетидин-3-ил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, циклопропил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, оксазол-4-ил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), фенил, пиперидин-4-ил, пиазин-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил, пирролидин-1-ил, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил или тиазол-4-ил; причем каждый из них является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-CH_2CN$ ,  $-CN$ , дифторметила, этила, фтора, метила, метилсульфонила, метилсульфонилокси,  $-OH$ , оксо, фенила и трифторметила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 1-((метилсульфонил)окси)циклопропил, 1-(цианометил)циклопропил, 1-(дифторметил)циклопропил, 1-(метилсульфонил)циклопропил, 1-(трифторметил)циклопентил, 1,1-

диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1-цианоциклобутил, 1-цианоциклопропил, 1-цианопиперидин-4-ил, 1-фторциклобутил, 1-фторциклопропил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, 1-гидроксициклобутил, 1-метилазетидин-3-ил, 2-этилциклопропил, 2-фторциклопентил, 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 3,3-дифторциклопентил, 3,3-дифторпирролидин-1-ил, 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 3-фтороксетан-3-ил, 3-фторфенил, 3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил, 4-((дифторметил)сульфонил)фенил, 4-(трифторметил)фенил, 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил, 4-фторфенил, 5-цианофуран-2-ил, 5-цианопиридин-2-ил, 5-метил-1,3-оксазол-2-ил, 6-цианопиридин-2-ил, 6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил, циклобутил, циклопропил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, оксазол-4-ил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), фенил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил, 3-цианофенил или 2,2-дифторциклопропил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-((метилсульфонил)окси)циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-(цианометил)циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-(дифторметил)циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-(метилсульфонил)циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-(трифторметил)циклопентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-цианоциклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-цианоциклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-цианопиперидин-4-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-фторциклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-фторциклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1*H*-имидазол-2-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1*H*-тетразол-5-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-гидроксициклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-метилазетидин-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 2-этилциклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>2B</sup>** представляет собой 2-фторциклопентил. В соответствии с некоторыми

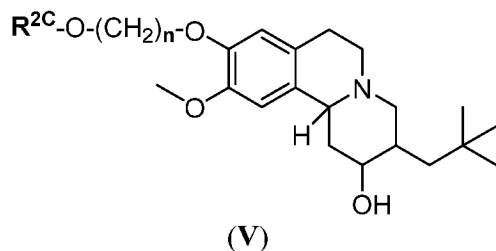




3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой пиримидин-2-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 3-цианофенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2B}$  представляет собой 2,2-дифторциклопропил.

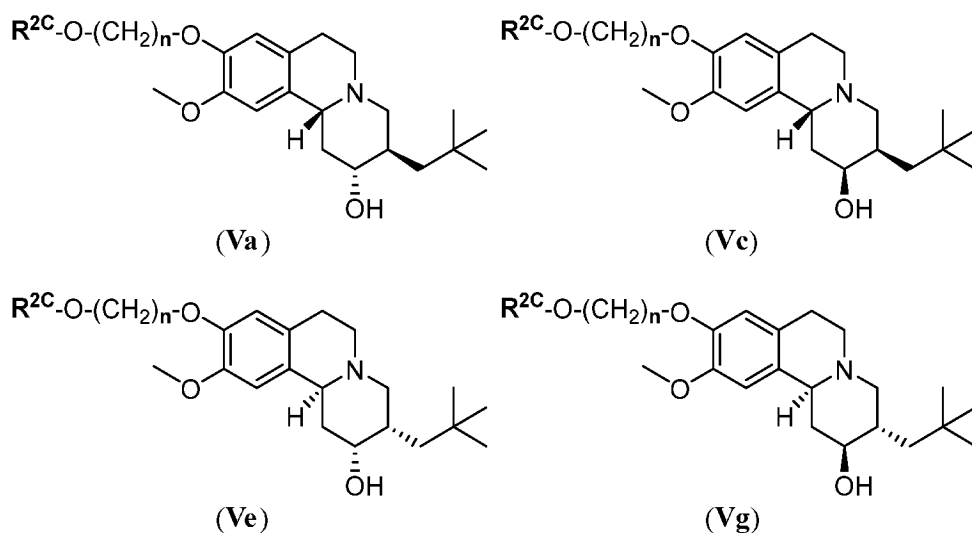
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $(CH_2)_n-OR^{2C}$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемую соль, где  $n$  и  $R^{2C}$  характеризуются теми же определениями, что и описанные в настоящем документе, и каждый может быть независимо выбран из любого из вариантов осуществления, описанных выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой соединение, выбранное из формулы (Va), формулы (Vc), формулы (Ve) или формулы (Vg):



или его фармацевтически приемлемую соль, где  $n$  и  $R^{2C}$  характеризуются теми же определениями, что и описанные в настоящем документе, и каждый может быть независимо выбран из любого из вариантов осуществления, описанных выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Va). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Vc). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ve). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Vg).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $n$  равен 1, 2 или 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $n$  равен 1 или 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $n$  равен 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $n$  равен 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $n$  равен 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, галоген $C_1$ - $C_4$ алкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ . Следует понимать, что в случае присутствия двух или более  $R^C$ , они могут быть одинаковыми или разными. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в случае присутствия двух или более  $R^C$ , они являются одинаковыми. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в случае присутствия двух или более  $R^C$ , они являются разными.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, галоген $C_1$ - $C_4$ алкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним, двумя, тремя или четырьмя  $R^C$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, галоген $C_1$ - $C_4$ алкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним  $R^C$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, галоген $C_1$ - $C_4$ алкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным двумя  $R^C$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, галоген $C_1$ - $C_4$ алкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным тремя  $R^C$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, галоген $C_1$ - $C_4$ алкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным четырьмя  $R^C$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, замещенный одним или несколькими  $R^C$ , где значение  $R^C$  описано выше и ниже в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой этил, изопропил или метил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^C$  независимо представляет собой -CN или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^C$  независимо выбран из группы, состоящей из циклопропил и -CN.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой этил, изопропил или метил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$  независимо выбранными из группы, состоящей из циклопропила и -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой метил, циано(циклопропил)метил, 2-цианопропан-2-ил, цианометил или 1-цианоэтил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, замещенный одним или несколькими  $R^C$ , где значение  $R^C$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой циклобутил, замещенный одним или несколькими  $R^C$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый  $R^C$  представляет собой -CN.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой циклобутил, замещенный одним или несколькими -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой 1-цианоциклобутил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой 4-7-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^C$ , где значение  $R^C$  описано выше и ниже в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой оксетан-3-ил или тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^C$  представляет собой -CN.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой оксетан-3-ил или тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими -CN. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой оксетан-3-ил или 4-цианотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил, каждый из которых замещен одним, двумя, тремя или четырьмя  $R^C$ ; и каждый  $R^C$  независимо представляет собой -CN или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил, каждый из которых замещен одним или несколькими  $R^C$ ; и каждый  $R^C$  независимо представляет собой -CN или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой циклобутил, замещенный одним -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный одним -CN и одним  $C_3$ - $C_5$ циклоалкилом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил, замещенный одним -CN и одним  $C_3$ - $C_4$ циклоалкилом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил, замещенный одним -CN и одним циклопропилем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный одним -CN.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой этил, изопропил, метил, циклобутил, оксетан-3-ил или тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из циклопропил и -CN.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой метил, циано(циклопропил)метил, 2-цианопропан-2-ил, цианометил, 1-цианоэтил, 1-цианоциклобутил, оксетан-3-ил или 4-цианотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой циано(циклопропил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой 2-цианопропан-2-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой цианометил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой 1-цианоэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой 1-цианоциклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой оксетан-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой 4-цианотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил.

## Группы R<sup>1</sup>

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R<sup>1</sup> представляет собой метилаллил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксибутил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксибутил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил, 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, (N,N-диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксибутил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил, 1-метилазетидин-3-ил, (1-((метилсульфонил)окси)циклопропил)метил, (1-(цианометил)-циклопропил)метил, (1-(дифторметил)циклопропил)метил, (1-(метилсульфонил)-циклопропил)метил, (1-(трифторметил)циклопентил)метил, (1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил, (1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил, (1-цианоциклобутил)метил, (1-цианоциклопропил)метил, (1-цианопиперидин-4-ил)метил, (1-фторциклобутил)метил, (1-фторциклопропил)метил, (1H-имидазол-2-ил)метил, (1H-тетразол-5-ил)метил, (1-гидроксициклобутил)метил, (1-метилазетидин-3-ил)метил, (2-этилциклопропил)метил, (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фтороксетан-3-ил)метил, (3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)метил, (4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метил, (5-цианофуран-2-ил)метил, (5-цианопиридин-2-ил)метил, (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил, (6-цианопиридин-2-ил)метил, (6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил)метил, (изоксазол-3-ил)метил, (изоксазол-5-ил)метил, (оксазол-4-ил)метил, (оксетан-2-ил)метил, (оксетан-3-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, 2-(1-цианоциклопропил)этил, 2-(1H-имидазол-1-ил)этил, 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил, 3-фторбензил, 4-((дифторметил)сульфонил)бензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-(трифторметил)фенэтил, 4-фторбензил, бензил, циклопропилметил, пиримидин-2-илметил, (2-цианопропан-2-ил)оксиэтил, 2-((4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)этил, 2-(1-цианоциклобутоксид)этил, 2-(1-цианоэтоксид)этил, 2-(циано(циклопропил)метокси)этил, 2-(цианометокси)этил, 2-(оксетан-3-илокси)этил, 2-метоксиэтил, 5,5,5-трифторпентил, 3-цианобензил, 4-фторфенэтил, циклобутилметил, 4,4,4-трифторбутил или (2,2-дифторциклопропил)метил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>1</sup>** представляет собой метилаллил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксибутил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксибутил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил, 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, (*N,N*-диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксибутил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил, 1-метилазетидин-3-ил, 5,5,5-трифторпентил или 4,4,4-трифторбутил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **R<sup>1</sup>** представляет собой (1-((метилсульфонил)окси)циклопропил)метил, (1-(цианометил)циклопропил)метил, (1-(дифторметил)циклопропил)метил, (1-(метилсульфонил)циклопропил)метил, (1-(трифторметил)циклопентил)метил, (1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)метил, (1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил, (1-цианоциклобутил)метил, (1-цианоциклопропил)метил, (1-цианопиперидин-4-ил)метил, (1-фторциклобутил)метил, (1-фторциклопропил)метил, (1*H*-имидазол-2-ил)метил, (1*H*-тетразол-5-ил)метил, (1-гидроксициклобутил)метил, (1-метилазетидин-3-ил)метил, (2-этилциклопропил)метил, (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фтороксетан-3-ил)метил, (3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)метил, (4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метил, (5-цианофуран-2-ил)метил, (5-цианопиридин-2-ил)метил, (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил, (6-цианопиридин-2-ил)метил, (6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил)метил, (изоксазол-3-ил)метил, (изоксазол-5-ил)метил, (оксазол-4-ил)метил, (оксетан-2-ил)метил, (оксетан-3-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, 2-(1-цианоциклопропил)этил, 2-(1*H*-имидазол-1-ил)этил, 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, 3-фторбензил, 4-((дифторметил)сульфонил)бензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-(трифторметил)фенэтил, 4-фторбензил, бензил, циклобутил, циклопропил, циклопропилметил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), пиримидин-2-илметил, 3-цианобензил, 4-фторфенэтил, циклобутилметил или (2,2-дифторциклопропил)метил.



с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 3-(метилсульфонил)пропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (N,N-диметилсульфамоил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-метоксипропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-этил-2-гидроксибутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 3-хлор-3,3-дифторпропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-гидрокси-3-морфолинопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой циклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 4-(трифторметил)-циклогексил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-фторциклопентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 3,3-дифторциклопентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой оксетан-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 1-метилазетидин-3-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1-((метилсульфонил)окси)-циклопропил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1-(цианометил)циклопропил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1-(дифторметил)циклопропил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1-(метилсульфонил)циклопропил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1-(трифторметил)циклопентил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1-цианоциклобутил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (1-цианоциклопропил)метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$



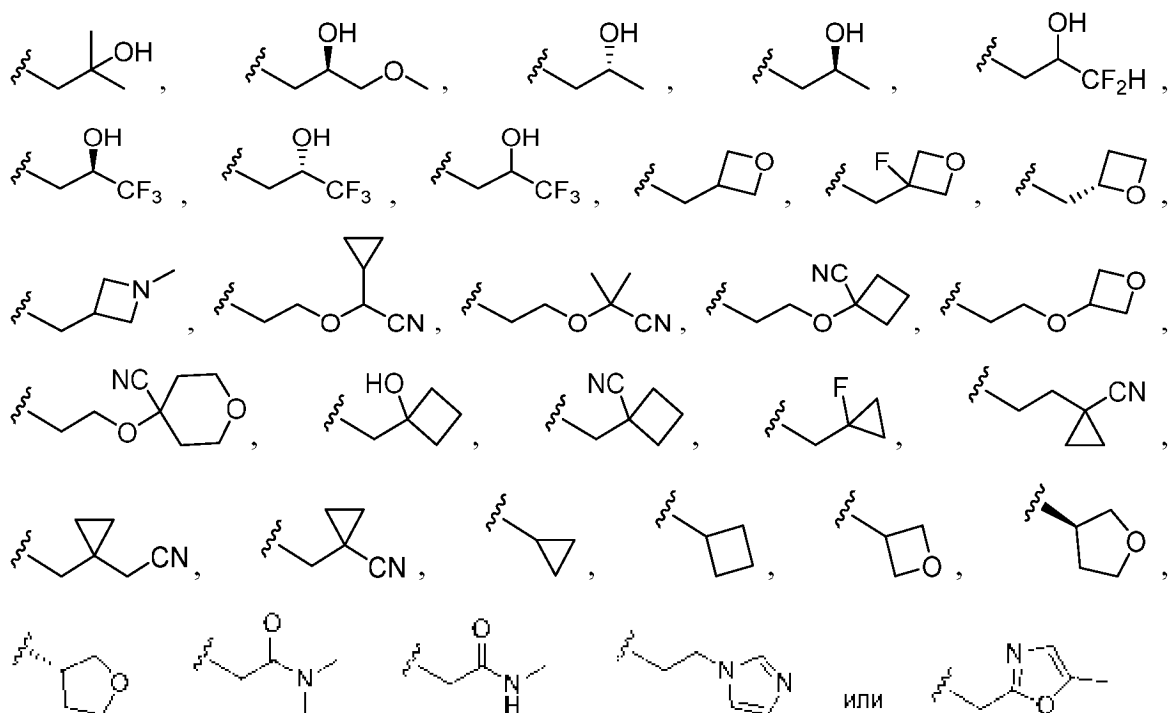


вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 3-фторбензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 4-((дифторметил)-сульфонил)бензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 4-(трифторметил)бензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 4-(трифторметил)фенэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 4-фторбензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой бензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой циклопропилметил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой пиримидин-2-илметил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (2-цианопропан-2-ил)оксиэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-((4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-(1-цианоциклобутокси)этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-(1-цианоэтокси)этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-(циано(циклопропил)-метокси)этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-(цианометокси)этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-(оксетан-3-илокси)этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 2-метоксиэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 5,5,5-трифторпентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 3-цианобензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 4-фторфенэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой циклобутилметил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой 4,4,4-трифторбутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой (2,2-дифторциклопропил)метил. Следует понимать, что если группа  $R^1$  содержит хиральный атом углерода, то хиральный атом углерода может иметь (*R*) или (*S*) конфигурацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если группа  $R^1$  содержит хиральный атом углерода, то хиральный атом углерода может иметь (*R*) конфигурацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если группа  $R^1$  содержит хиральный атом углерода, то хиральный атом углерода может иметь (*S*) конфигурацию. Кроме того, следует понимать, что если группа  $R^1$  содержит два хиральных атома углерода, то хиральные атомы углерода могут независимо иметь (*R*) или (*S*) конфигурацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если группа

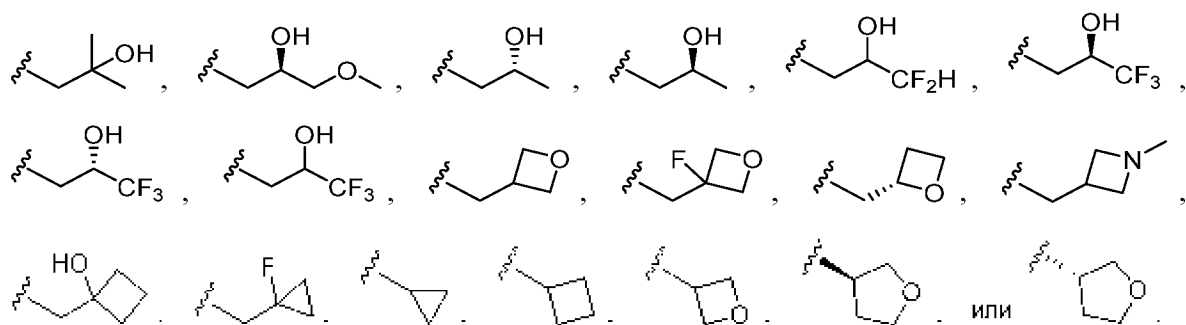
$R^1$  содержит два хиральных атома углерода, то оба хиральных атома имеют (*R*) конфигурацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если группа  $R^1$  содержит два хиральных атома углерода, то оба хиральных атома имеют (*S*) конфигурацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если группа  $R^1$  содержит два хиральных атома углерода, то один хиральный атом имеет (*R*) конфигурацию, а другой хиральный атом имеет (*S*) конфигурацию.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CD_3$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CD_2CD_3$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_2CH(OH)CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_2H$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2F$  или  $-CH(CH_3)(CF_3)$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_2H$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$  или  $-CH_2CH_2CHF_2$ .

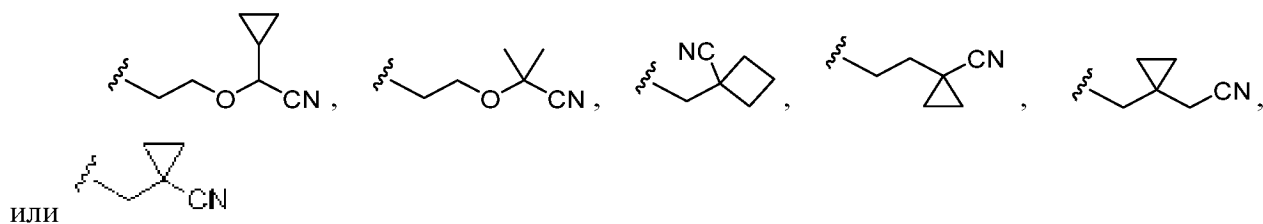
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)(CF_3)$ ,  $-CH_2CF_2H$ ,  $-CH_2CF_2H$ ,  $-CH_2CF_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2H$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_3)(CF_3)$ ,  $-CH_2CF_2H$ ,  $-CH_2CF_2H$ ,  $-CH_2CF_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2H$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CN$ ,

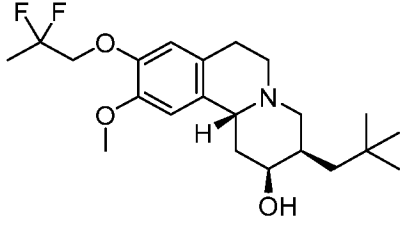
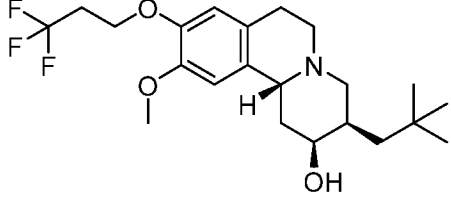
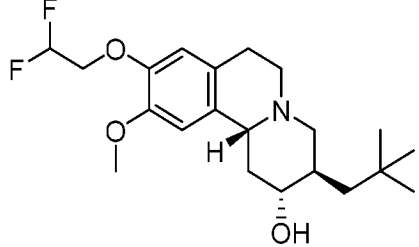
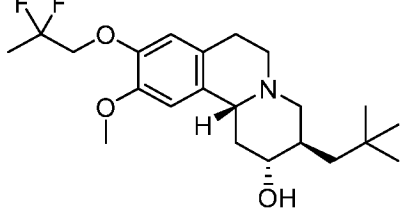
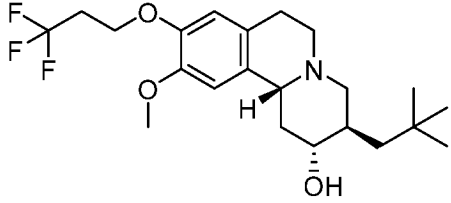
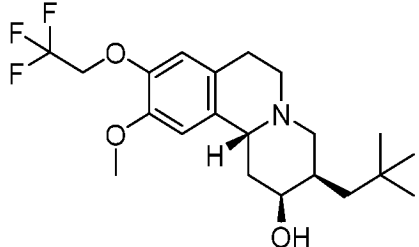
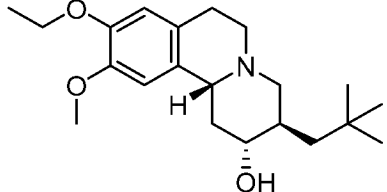


Некоторые варианты осуществления включают в себя любую комбинацию одного или нескольких соединений или их фармацевтически приемлемых солей, выбранных из следующей группы, представленной в **Таблице А**. Некоторые варианты осуществления включают в себя любую комбинацию одного или нескольких соединений, выбранных из следующей группы, представленной в **Таблице А**.

**Таблица А**

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-1		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-2		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-3		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-4		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-5		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-6		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-7		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-8		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-9		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-10		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол

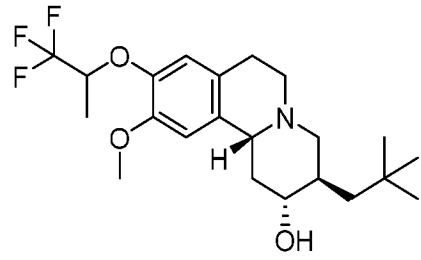
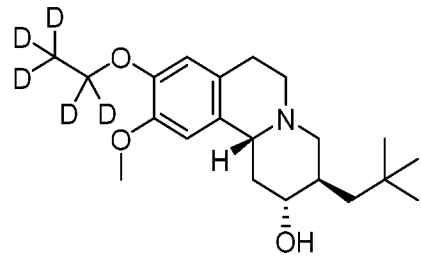
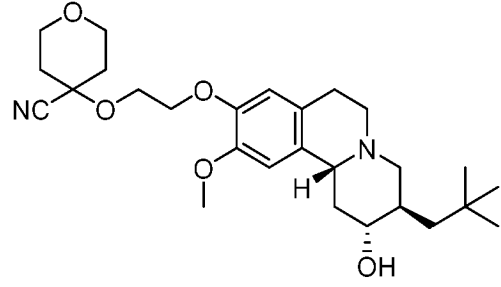
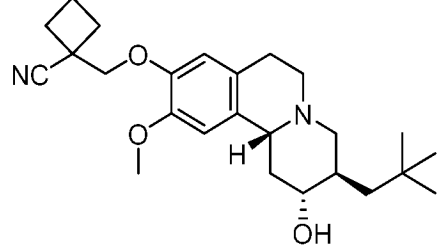
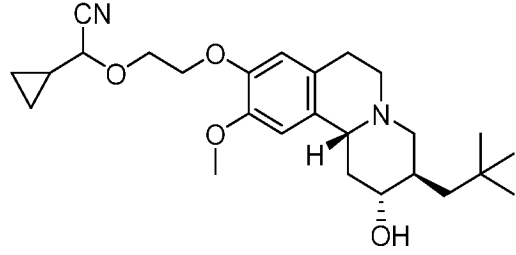
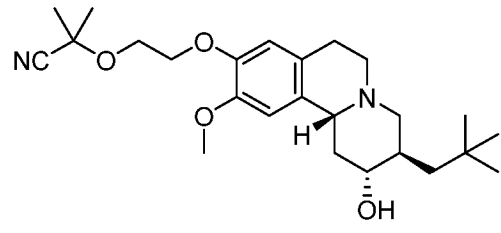
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-11		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-12		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-13		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-14		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-15		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-16		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-17		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксид-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол

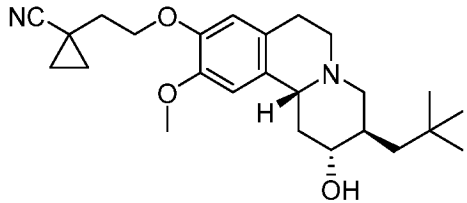
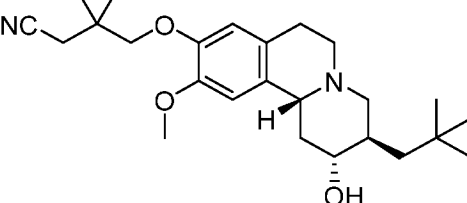
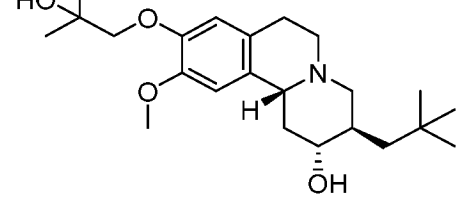
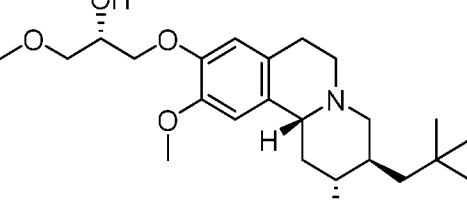
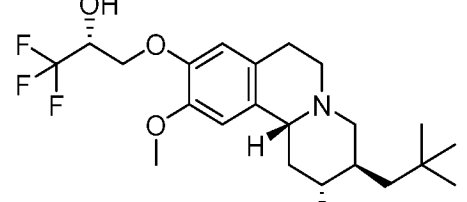
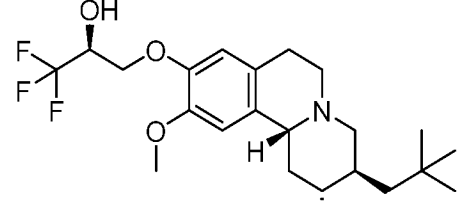
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-18		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтокс)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-19		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-20		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[2-(оксетан-3-илокси)этокс]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-21		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>S</i> )-оксетан-2-илметокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-22		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-23		1-(2-([(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси)этокс)циклобутан-1-карбонитрил
4-24		2-([(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси)ацетонитрил

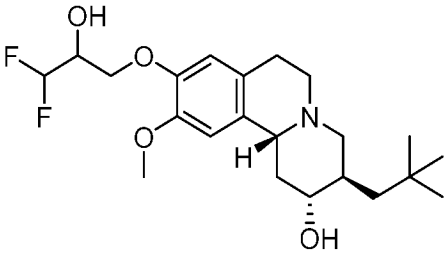
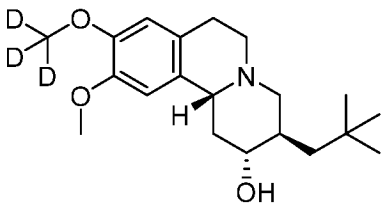
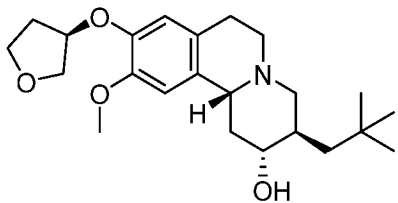
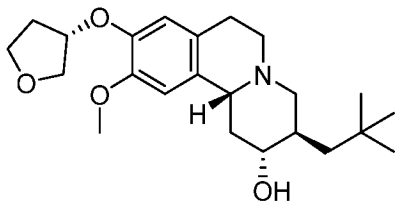
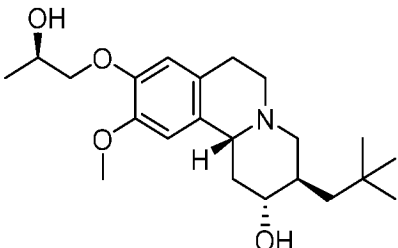
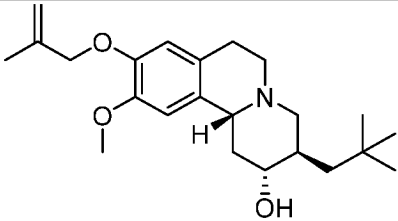
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-25		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-гидроксициклобутил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-26		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2-метоксиэтокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-27		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-28		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-29		1-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-9-ил]окси}метил)циклопропан-1-карбонитрил
4-30		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-31		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол

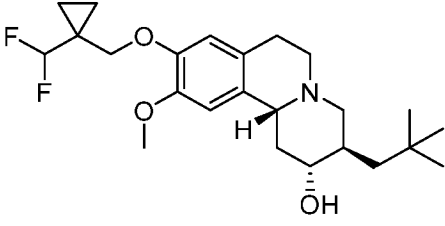
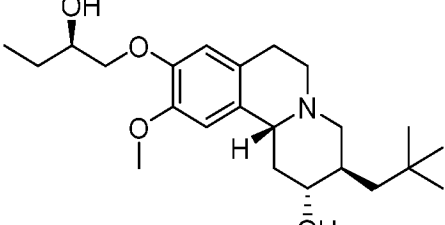
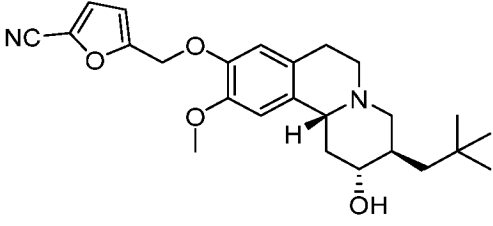
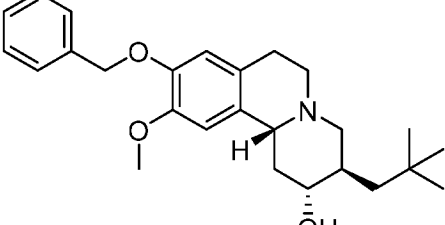
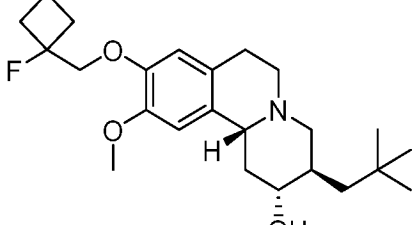
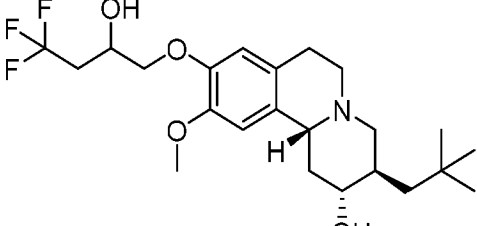


№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-32		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-циклобутокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-33		2-{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}- <i>N,N</i> -диметилацетамид
4-34		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)этокс]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-35		2-{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}- <i>N</i> -метилацетамид
4-36		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-37		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-38		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пропан-2-илокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол

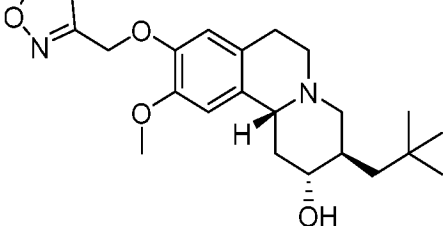
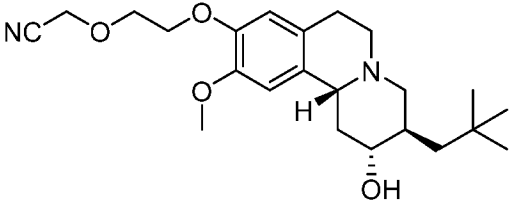
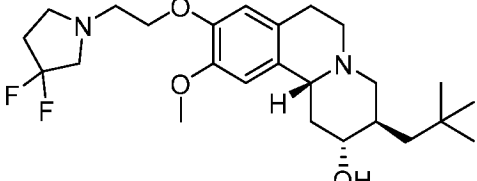
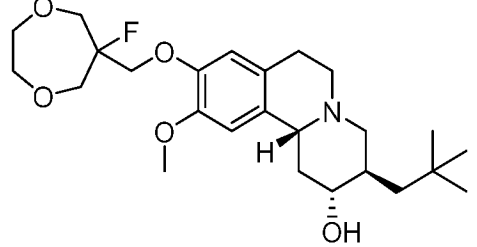
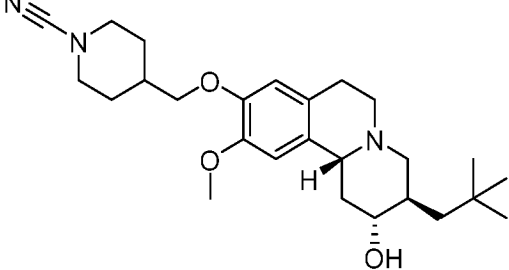
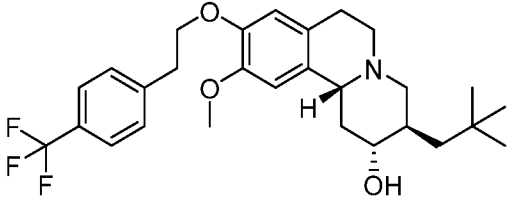
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-39		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-40		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(этоксид <sub>5</sub> )-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол или (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-( <sup>2</sup> H <sub>5</sub> )этоксид-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-41		4-(2-([(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси)этоксид)оксан-4-карбонитрил
4-42		1-([(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси)метил)циклобутан-1-карбонитрил
4-43		2-(2-([(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси)этоксид)-2-циклопропилацетонитрил
4-44		2-(2-([(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси)этоксид)-2-метилпропаннитрил

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-45		1-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-9-ил}окси)этил)циклопропан-1-карбонитрил
4-46		2-[1-({(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-9-ил}окси)метил)циклопропил]ацетонитрил
4-47		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-48		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>S</i> )-2-гидрокси-3-метоксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-49		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>R</i> )-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол
4-50		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>S</i> )-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохиолин-2-ол

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-51		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(3,3-дифтор-2-гидроксипропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-52		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(метокси- <i>d</i> <sub>3</sub> )-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол или (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )метокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-53		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3 <i>R</i> )-оксолан-3-илокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-54		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3 <i>S</i> )-оксолан-3-илокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-55		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>R</i> )-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-56		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол

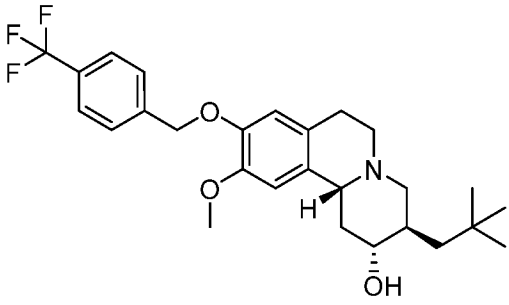
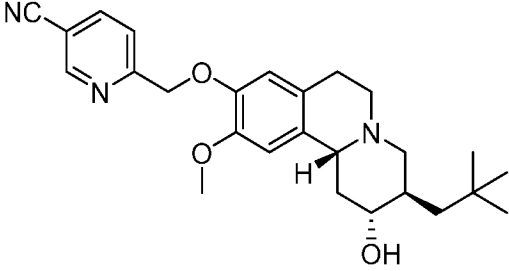
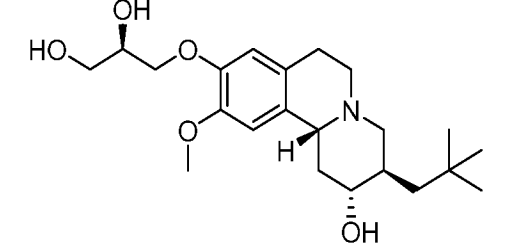
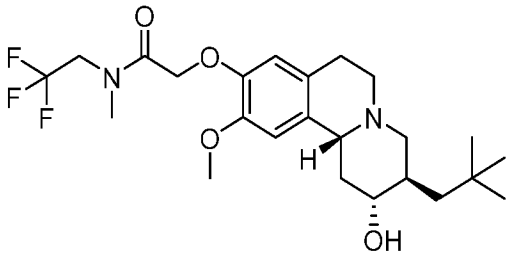
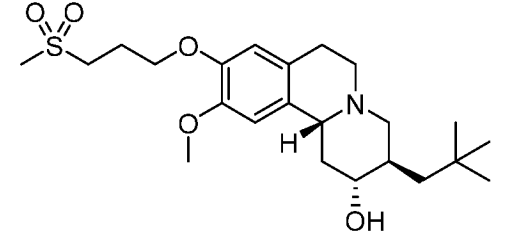
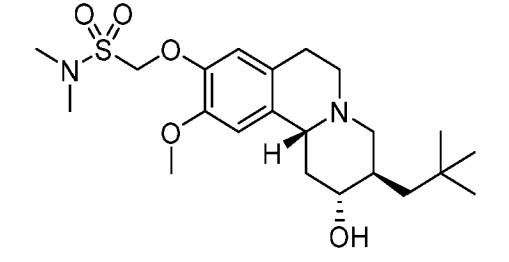
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-57		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-{{1-(дифторметил)циклопропил}метокси}-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-58		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>R</i> )-2-гидроксибутокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-59		5-({(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)фуран-2-карбонитрил
4-60		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-61		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклобутил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-62		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(4,4,4-трифтор-2-гидроксибутокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол

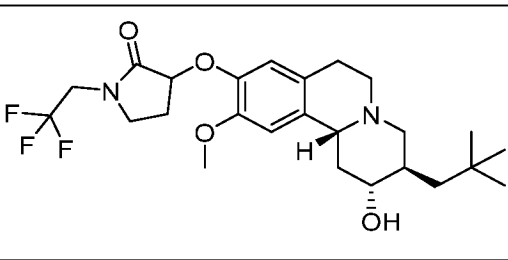
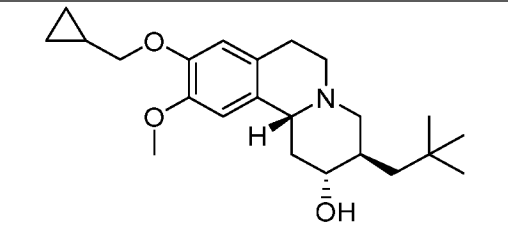
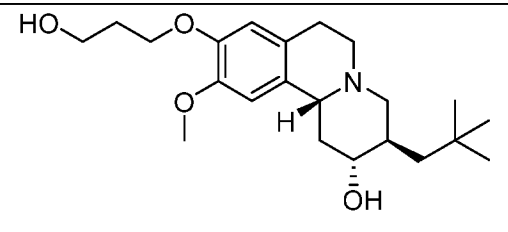
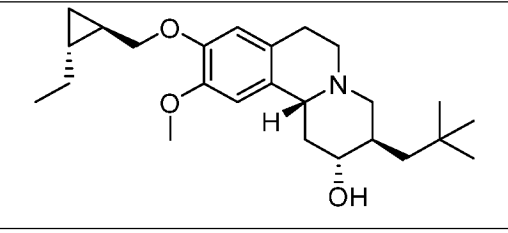
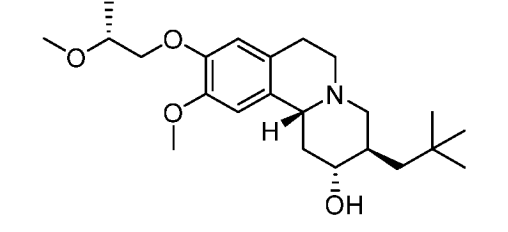
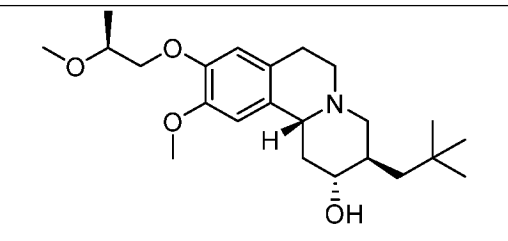
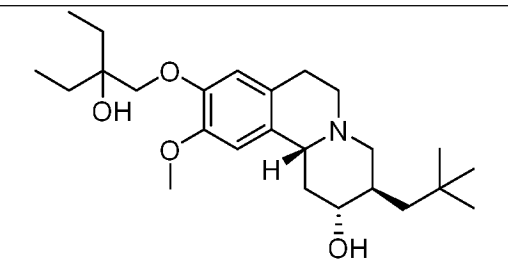
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-63		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(4-фторфенил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-64		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3-фторфенил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-65		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2-хлор-2,2-дифторэтокс)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-66		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-67		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]метокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-68		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>S</i> )-2-гидроксибутокс]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-69		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2-оксазол-3-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-70		2-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил}окси}этокси)ацетонитрил
4-71		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-72		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-73		4-({(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил}окси)метил)пиперидин-1-карбонитрил
4-74		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{2-[4-(трифторметил)фенил]этокси}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол

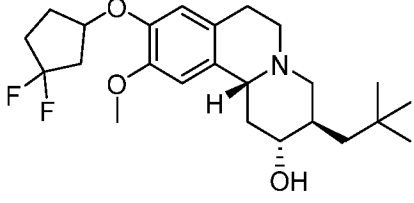
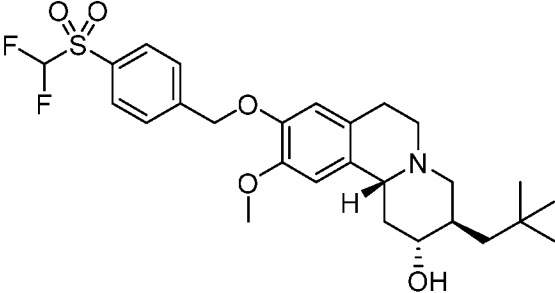
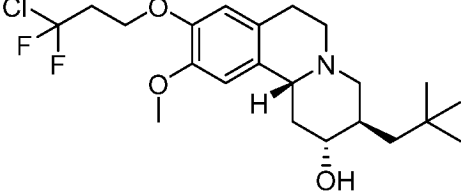
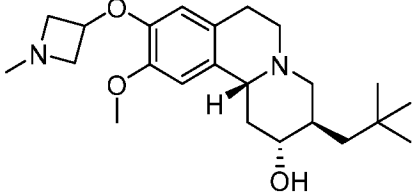
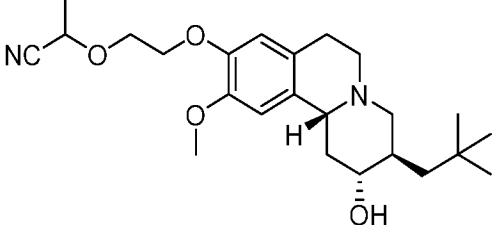
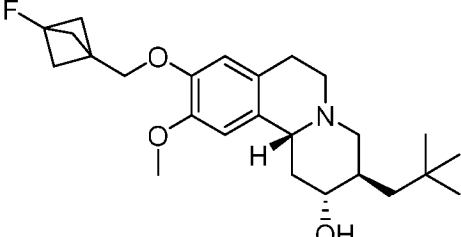
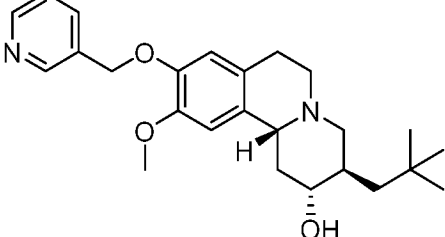




№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-81		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{{4-(трифторметил)фенил}метокси}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-82		6-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}метил)пиридин-3-карбонитрил
4-83		(2 <i>R</i> )-3-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}пропан-1,2-диол
4-84		2-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -(2,2,2-трифторэтил)ацетамид
4-85		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-метансульфонилпропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-86		1-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}- <i>N,N</i> -диметилметансульфонамид

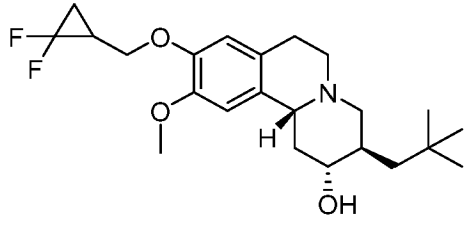
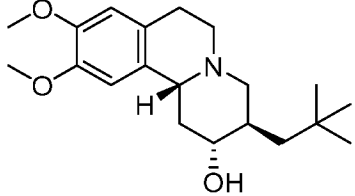
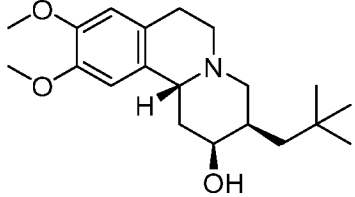
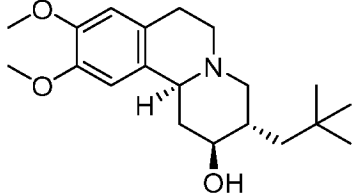
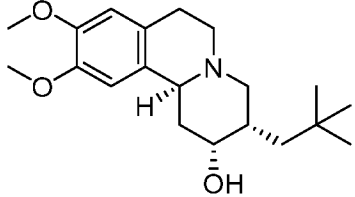
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-87		3-[[ <i>(2R,3R,11bR)</i> ]-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]-изохинолин-9-ил]окси}-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он
4-88		<i>(2R,3R,11bR)</i> -9-(циклопропилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]-изохинолин-2-ол
4-89		<i>(2R,3R,11bR)</i> -3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-гидроксипропокси)-10-метокси-1 <i>H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]-изохинолин-2-ол
4-90		<i>(2R,3R,11bR)</i> -3-(2,2-диметилпропил)-9-[[ <i>(1R,2R)</i> ]-2-этилциклопропил]метокси}-10-метокси-1 <i>H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]-изохинолин-2-ол
4-91		<i>(2R,3R,11bR)</i> -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[[ <i>(2R)</i> ]-2-метоксипропокси]-1 <i>H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]-изохинолин-2-ол
4-92		<i>(2R,3R,11bR)</i> -3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[[ <i>(2S)</i> ]-2-метоксипропокси]-1 <i>H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]-изохинолин-2-ол
4-93		<i>(2R,3R,11bR)</i> -3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-этил-2-гидроксибутокси)-10-метокси-1 <i>H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]-изохинолин-2-ол

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-94		1-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} метил)-циклопропил метансульфонат
4-95		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2,4-оксадиазол-5-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-96		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-метансульфонилциклопропил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-97		4-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} метил)-1λ <sup>6</sup> -тиан-1,1-дион
4-98		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидроксиэтокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-99		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{{4-(трифторметил)циклогексил]окси}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол
4-100		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2-фторциклопентил)окси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-101		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[(3,3-дифторциклопентил)окси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-102		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[(4-диформетансульфонилфенил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-103		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(3-хлор-3,3-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-104		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-105		2-(2-([(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси)этокси)пропаннитрил
4-106		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
4-107		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пиридин-3-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол

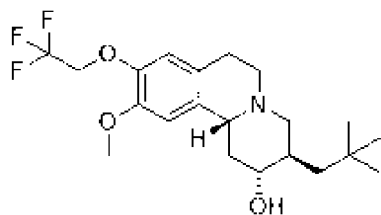
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-108		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пиримидин-2-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-109		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2-оксазол-5-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-110		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(1 <i>H</i> -имидазол-2-илметокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-111		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1 <i>H</i> -1,2,3,4-тетразол-5-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-112		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>R</i> )-2-гидрокси-3-метоксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-113		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-гидрокси-3-(морфолин-4-ил)пропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол

№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-114		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>S</i> )-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-115		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(5,5,5-трифторпентил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-116		3-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-9-ил]окси}метил)бензонитрил
4-117		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-(4-фторфенил)этокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-118		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-119		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(циклобутилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол
4-120		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(4,4,4-трифторбутокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол

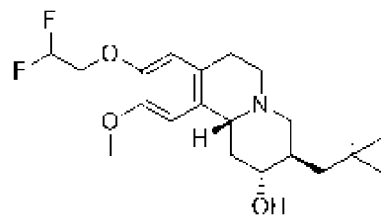
№ соед.	Химическая структура	Химическое наименование
4-121		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
5-1		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
5-2		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
5-3		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол
5-4		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол

Каждое без исключения соединение формулы (I), способ, композиция или применение, описанные в настоящем документе, также включают в себя ограничение, что соединение формулы (I) не является одним или несколькими соединениями, выбранными из группы, состоящей из Соединения 4-33, Соединения 4-34, Соединения 4-35, Соединения 4-37, Соединения 4-95, Соединения 4-96, Соединения 4-97, Соединения 4-100, Соединения 4-101, Соединения 4-102, Соединения 4-103, Соединения 4-104, Соединения 4-105, Соединения 4-106, Соединения 4-107, Соединения 4-108, Соединения 4-109, Соединения 4-110, Соединения 4-111, Соединения 4-112, Соединения 4-113 и Соединения 5-4.

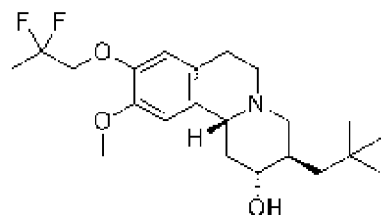
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, представленному в **Таблице 10А** и/или **Таблице 10В**, или его фармацевтически приемлемой соли. Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



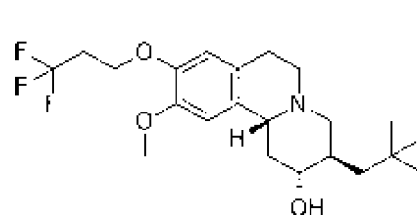
**Соединение 4-1**



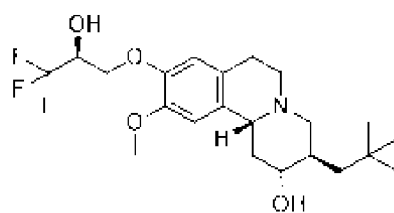
**Соединение 4-13**



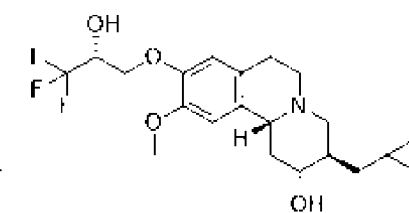
**Соединение 4-14**



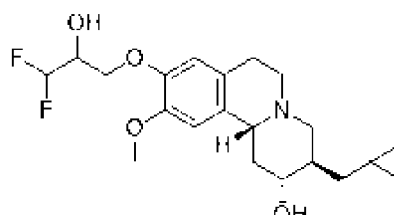
**Соединение 4-15**



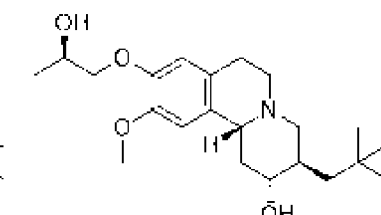
**Соединение 4-50**



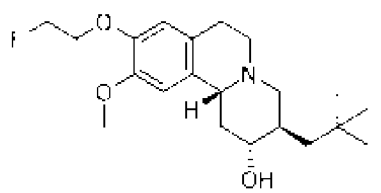
**Соединение 4-49**



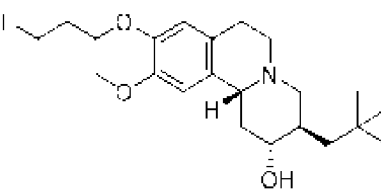
**Соединение 4-51**



**Соединение 4-55**

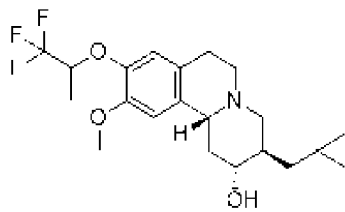


**Соединение 4-18**



**Соединение 4-28**

или

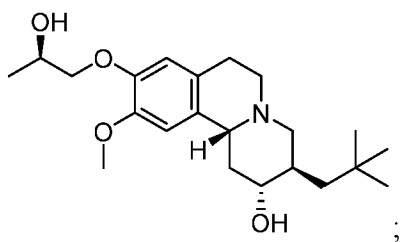


**Соединение 4-39**

или его фармацевтически приемлемой соли.

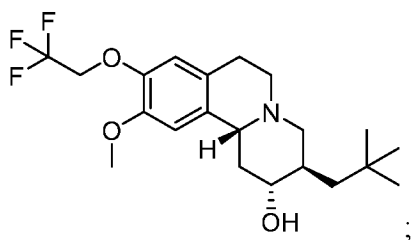
Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:





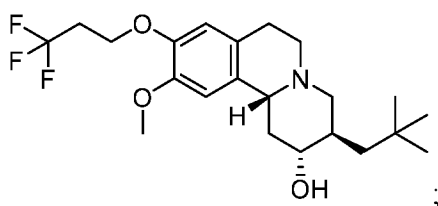
или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



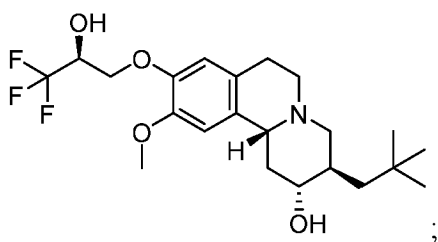
или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



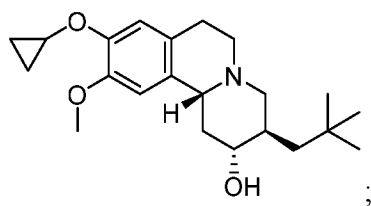
или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



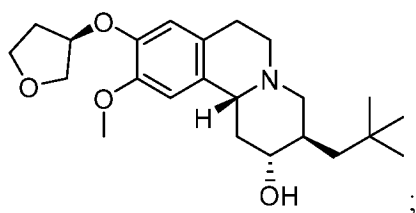
или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



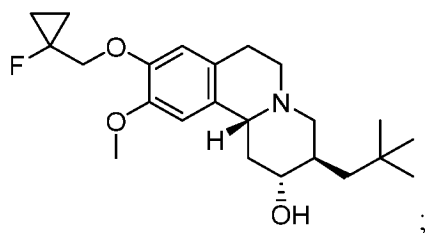
или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



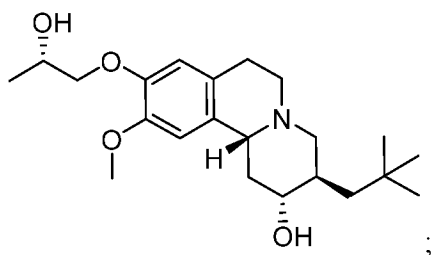
или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



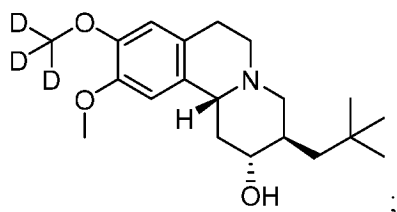
или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, характеризующемуся структурой:



или его фармацевтически приемлемой соли.

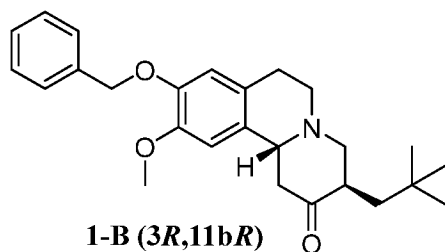
**Промежуточные вещества, применимые при получении соединений формулы**

**(I)**

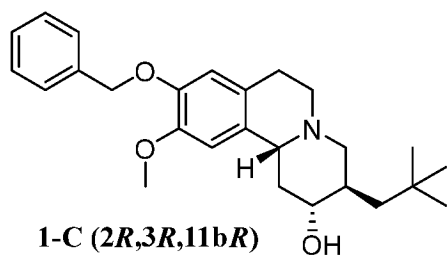
Определенные промежуточные вещества, определенные выше и ниже в настоящем документе, являются новыми и применимыми для получения соединений формулы (I).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из 9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-она (**Соединение 1-B**); 9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (**Соединение 1-C**); 10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-D**); и 9-гидрокси-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-она (**Соединение 2-B**) или их соли.

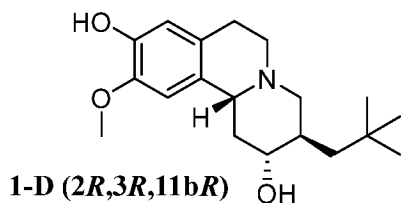
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой 9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (**Соединение 1-B**) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из (3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-она (**Соединение 1-B (3*R*,11*bR*)**); и (3*S*,11*bS*)-9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-она (**Соединение 1-B (3*S*,11*bS*)**) или их соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой (3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (**Соединение 1-B (3*R*,11*bR*)**) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой 9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (**Соединение 1-C**) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой DPTTA. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (**Соединение 1-C (2*R*,3*R*,11*bR*)**) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой DPTTA. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой

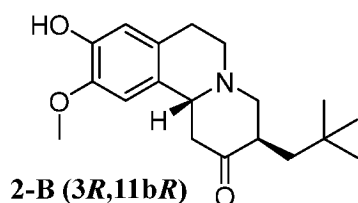


В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой 10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диол (**Соединение 1-D**) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения выбрано из группы, состоящей из (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3R,11bR)**); (2S,3S,11bS)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2S,3S,11bS)**); (2S,3R,11bR)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2S,3R,11bR)**); и (2R,3S,11bS)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3S,11bS)**) или их соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения представляет собой (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диол (**Соединение 1-D (2R,3R,11bR)**) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения представляет собой



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения представляет собой 9-гидрокси-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (**Соединение 2-B**) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения выбрано из группы, состоящей из (3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-она (**Соединение 2-B (3R,11bR)**); и (3S,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-она (**Соединение 2-B (3S,11bS)**) или их соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения представляет собой (3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он

(Соединение 2-B (3R,11bR)) или его соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой



Также следует понимать, что определенные характерные черты, которые для лучшего понимания описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предусмотрены единым вариантом осуществления. И наоборот, различные характерные черты, которые для краткости изложения описаны в контексте единого варианта осуществления, также могут быть предусмотрены по отдельности или в какой-либо подходящей субкомбинации.

### **Фармацевтические композиции, состав и лекарственные формы**

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтическим продуктам, таким как фармацевтические композиции, составы, стандартные лекарственные формы и наборы; каждый из которых включает в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим любое из соединений-ингибиторов VMAT2, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I), включая конкретные соединения, описанные в настоящем документе), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в способах, описанных в настоящем документе, например для лечения гиперкинетических двигательных нарушений. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой физиологически и фармацевтически подходящее нетоксичное и неактивное вещество или ингредиент, не влияющее на активность лекарственной субстанции; вспомогательное вещество также может быть названо носителем. Способы составления и вспомогательные вещества, описанные в настоящем раскрытии, являются иллюстративными и никоим образом не являются ограничивающими. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в документе Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties и Safety, 5<sup>th</sup> Ed., 2006 и в документе Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Композиции также могут быть составлены в виде пилюль, капсул, гранул или таблеток, которые в дополнение к ингибитору VMAT2 содержат разбавители,

диспергирующие и поверхностно-активные средства, связующие средства и лубриканты. Специалист в данной области техники сможет дополнительно ввести в состав ингибитор VMAT2 соответствующим образом и в соответствии с принятыми технологиями, такими как раскрытые в документе Remington, представленном выше.

Способы введения включают в себя системное введение ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, рассмотренной выше. В контексте настоящего документа системное введение включает в себя пероральные и парентеральные способы введения. Для перорального введения подходящие фармацевтические композиции включают порошки, гранулы, пилюли, таблетки и капсулы, а также жидкости, сиропы, суспензии и эмульсии.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть получены любым подходящим способом, обычно путем однородного смешивания в соответствующих пропорциях соединения(ий) с жидкостями или с мелкодисперсными твердыми носителями или с теми и другими, при необходимости, с последующей обработкой смеси после добавления по желанию подходящих вспомогательных веществ, заключения полученной смеси в требуемую форму с получением таблеток или драже-ядер.

В таблетках и капсулах для перорального введения могут использоваться традиционные вспомогательные вещества, такие как связующие средства, наполнители, адъювант, носитель, приемлемые увлажняющие средства, лубриканты для таблетирования и разрыхлители. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. В качестве альтернативы, пероральные препараты могут находиться в форме сухого порошка, который перед применением может быть восстановлен в воде или в другой подходящей жидкой несущей среде. Парентеральные лекарственные формы могут быть получены путем растворения соединения в подходящей жидкой несущей среде и стерилизующей фильтрации раствора перед лиофилизацией или путем простого заполнения и герметизации соответствующего флакона или ампулы.

Некоторые варианты осуществления относятся к способам составления фармацевтической композиции, включающим в себя стадию смешивания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к лекарственному средству такие вещества, как носители, также считающиеся подходящими из уровня техники.

При составлении фармацевтических композиций лекарственную субстанцию обычно смешивают (т. е., примешивают) с вспомогательным веществом, растворяют во вспомогательном веществе или заключают в носитель, например, в форме капсулы, саше, в бумажном или другом контейнере. Если вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, то оно может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое служит в качестве несущей среды, носителя или среды для лекарственной субстанции. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблетки, порошки, пастилки, облатки, саше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или в жидкой среде), мазей, мягких или твердых желатиновых капсул, суппозитория, стерильных растворов для инъекций и стерильных фасованных порошков.

Для составления твердых форм фармацевтических композиций, таких как порошки, таблетки, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы, вспомогательное вещество может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут выполнять функцию разбавителей, вкусоароматизаторов, солюбилизаторов, лубрикантов, суспендирующих средств, связующих веществ, консервантов, веществ для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующего вещества. Также предусмотрены твердые формы препаратов, которые предназначены для преобразования в жидкие формы препаратов для перорального введения непосредственно перед применением. Такие жидкие формы включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. В дополнение к активному компоненту такие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, дисперганты, загустители, солюбилизаторы, и т. п.

Для составления суппозитория воск с низкой температурой плавления, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют, и гомогенно диспергируют в нем активный компонент, например путем перемешивания. Затем, расплавленную гомогенную смесь вливают в формы подходящего размера и оставляют охлаждаться и, следовательно, отверждаться.

Жидкие формы препаратов включают в себя растворы, суспензии и эмульсии, например, водные растворы или растворы в воде/пропиленгликоле. Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе.

Фармацевтические композиции также могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляной или водной несущей среде и могут содержать такие вспомогательные вещества, как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В качестве альтернативы, фармацевтические композиции могут находиться в порошковой форме, полученной путем асептического выделения стерильного твердого вещества или путем лиофилизации из раствора, для восстановления подходящей несущей средой, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Фармацевтические композиции могут быть составлены в виде водного раствора, водно-спиртового раствора, суспензии твердого вещества, эмульсии, суспензии липосом или лиофилизованного порошка для восстановления. Такие фармацевтические композиции могут вводиться самостоятельно или в виде смеси для дальнейшего растворения/восстановления. Путь введения включает в себя внутривенное струйное введение, внутривенное капельное введение, промывание и закапывание.

Водные составы, подходящие для перорального приема, могут быть получены путем растворения или суспендирования активного компонента в воде и добавления, при желании, красителей, ароматизаторов, стабилизирующих средства и загустителей.

Водные суспензии, подходящие для перорального приема, могут быть получены путем диспергирования мелкодисперсной лекарственной субстанции в воде с вязким веществом.

Для местного введения в эпидермис соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в виде гелей, мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермального пластыря. Кроме того, составы, подходящие для местного применения в полости рта, включают пастилки, содержащие лекарственную субстанцию в ароматизированной основе.

Растворы или суспензии можно наносить непосредственно в полость носа традиционными способами, например, с помощью капельницы, пипетки или спрея. Составы могут быть представлены в однократной или многократной форме. В случае капельницы или пипетки это может достигаться путем введения пациентом соответствующего заранее определенного объема раствора или суспензии. В случае спрея это может достигаться, например, посредством дозирующего распылительного насоса.

Введение в дыхательные пути также может достигаться посредством аэрозольной композиции, поставляемой в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом. Если соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, или содержащие их фармацевтические композиции вводят в виде аэрозолей, например, в виде назальных аэрозолей или путем ингаляции, это может осуществляться,



например, с использованием спрея, небулайзера, помпового небулайзера, ингаляционного аппарата, дозирующего ингалятора или ингалятора сухого порошка.

В качестве альтернативы, может быть предусмотрена фармацевтическая композиция в форме сухого порошка, например, порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала. Удобно, чтобы порошок-носитель формировал гель в полости носа. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах или картриджах, например, из желатина, или в блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли также могут вводиться с помощью быстрорастворимой или медленно высвобождающейся композиции, где композиция включает в себя биоразлагаемый быстрорастворимый или медленно высвобождающий носитель.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных лекарственных формах. В такой форме препарат разделен на разовые дозы, содержащие соответствующие количества лекарственной субстанции. Стандартная лекарственная форма может представлять собой фасованный препарат, причем фасовка содержит дискретные количества препарата, например фасованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, таблетку или пастилку сама по себе или может представлять собой соответствующее число любого из вышеуказанного в фасованной форме. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтический препарат представляет собой таблетку или капсулу для перорального введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтический препарат представляет собой жидкость, составленную для внутривенного введения.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая форма содержит лекарственную субстанцию или эквивалентную массу лекарственной субстанции. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам состава, подходящим в качестве разовых доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим вспомогательным веществом, описанным в настоящем документе.

Жидкие формы, содержащие лекарственную субстанцию, могут быть составлены для перорального введения или введения путем инъекции и включают в себя водные

растворы, сиропы с соответствующим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть стерилизованы традиционными способами стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть расфасованы для применения в полученном виде или могут быть лиофилизированы, причем перед введением лиофилизированный препарат смешивают со стерильным водным носителем.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, для местного или системного эффекта композиции вводят пероральным путем или через носовые дыхательные пути. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть прикреплено к материалу лицевой маски или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде растворов, суспензий или порошков могут вводиться перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

При желании, композиции могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или несколько разовых лекарственных форм, содержащих лекарственную субстанцию. Упаковка может содержать, например, металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по применению. Упаковка или дозирующее устройство также может снабжаться прикрепленным к контейнеру уведомлением, выполненным по форме, установленной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем данное уведомление отражает одобрение органом формы лекарственного средства для введения человеку или животному. Таким уведомлением, например, может быть маркировка рецептурных лекарств, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, или вкладыш к одобренному продукту. Композиции, которые могут содержать описанное в настоящем документе соединение в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть составлены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния.

Для составления твердых композиций, таких как таблетки, лекарственная субстанция может быть смешана с вспомогательным веществом с формированием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь компонентов. В том случае, когда упомянутые предварительные композиции называют гомогенными, лекарственная субстанция обычно равномерно диспергирована по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы.

Предусмотрены наборы с разовыми дозами одного или нескольких из соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, обычно в дозах для перорального приема или для инъекций. Такие наборы могут включать в себя контейнер, содержащий разовую дозу, информационный вкладыш в упаковку, описывающий применение и сопутствующие преимущества лекарственных средств при лечении представляющего интерес патологического состояния и, необязательно, прибор или устройство для доставки композиции.

Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль могут быть эффективными в широком диапазоне доз и обычно вводятся в терапевтически эффективном количестве. Тем не менее следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая подлежащее лечению состояние, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение, возраст, массу тела и ответ отдельного субъекта, тяжесть симптомов у субъекта, и т. п.

Количество соединения или композиции, вводимой субъекту, также будет варьировать в зависимости от того, что вводят, цели введения, например, для профилактики или терапии, состояния субъекта, способа введения и т. п. При терапевтических применениях композиции можно вводить субъекту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптоматики и/или патологии заболевания и его осложнений. Терапевтически эффективные дозы будут зависеть от подлежащего лечению заболевания, а также от суждения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса тела и общее состояние субъекта и т. п.

Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в течение суток. Сама субдоза может быть дополнительно разделена, например, на ряд дискретных, условно разделенных введений. Если это считается целесообразным, то суточная доза может быть разделена на несколько приемов,

например, на две, три или четыре части, особенно если вводятся относительно большие количества. При необходимости, в зависимости от индивидуального поведения, может возникнуть необходимость отклониться от указанной суточной дозы в большую или меньшую сторону.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут содержать соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

### **Препараты**

В контексте настоящего документа «препарат» представляет собой продукт процесса, использованного для получения или выделения соединения, раскрытого и описанного в настоящем документе, причем препарат содержит по меньшей мере один другой компонент в дополнение к соединению согласно настоящему изобретению. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препарат содержит химическую составляющую.

В контексте настоящего документа «химическая составляющая», определяемая в контексте термина «препарат», относится к соединению, раскрытому и описанному в настоящем документе, и по меньшей мере одному другому компоненту в дополнение к соединению согласно настоящему изобретению. Например, химическая составляющая может представлять собой сокристалл или соль соединения, раскрытого и описанного в настоящем документе.

Некоторые варианты осуществления относятся к препарату, содержащему соединение, раскрытое и описанное в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой компонент химической составляющей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химическая составляющая может представлять собой соль соединения, раскрытого и описанного в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химическая составляющая представляет собой соль (2*S*,3*S*)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)-бутандиовой кислоты (DPTTA) соединения, раскрытого и описанного в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение согласно настоящему изобретению присутствует в препарате в 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% или 99,9% энантиомерном избытке или в энантиомерном избытке, находящемся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение согласно настоящему изобретению присутствует в препарате в 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% энантиомерном избытке или в энантиомерном избытке, находящемся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение согласно настоящему изобретению присутствует в препарате в 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 99,9% диастереоизомерном избытке или в диастереоизомерном избытке, находящемся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения согласно настоящему изобретению присутствует в препарате в 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% диастереоизомерном избытке или в диастереоизомерном избытке, находящемся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препарат содержит по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 93% по массе соединения согласно настоящему изобретению, или содержит соединение в процентах по массе, находящихся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препарат содержит по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 93% по массе соединения согласно настоящему изобретению, или содержит соединение в процентах по массе, находящихся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препарат содержит не более 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 93% или 95% по массе соединения согласно настоящему изобретению, или содержит соединение в процентах по массе, находящихся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препарат содержит по меньшей мере 50% по массе соединения согласно настоящему изобретению. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препарат находится в форме твердого вещества, т. е. твердого препарата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препарат используется для составления фармацевтической композиции.

### **Способы применения**

Соединения формулы (I), раскрытые и описанные в настоящем документе, являются ингибиторами VMAT2. Соответственно, настоящее раскрытие относится к способу ингибирования VMAT2 (т. е., ослабления по меньшей мере одной функции VMAT2 или снижения экспрессии VMAT2) путем приведения VMAT2 в контакт с соединением, раскрытым и описанным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой

солью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления приведение в контакт может происходить *in vitro*, например когда VMAT2 находится в очищенном препарате или в клетке вне живого организма (например, в образце ткани или в препарате клеток). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления приведение в контакт может происходить *in vivo*, например когда VMAT2 находится в живом организме.

Ингибиторы VMAT2, описанные в настоящем документе, могут снижать уровень моноаминов в центральной нервной системе. Соответственно, настоящее раскрытие относится к способу снижения уровня моноаминов в центральной нервной системе субъекта, включающему в себя введение субъекту некоторого количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, достаточного для снижения уровня моноаминов относительно уровня до введения.

Считается, что ингибиторы VMAT2, раскрытые и описанные в настоящем документе, полезны при целом ряде терапевтических применений и могут применяться при лечении или предупреждения разнообразных нарушений, которые вызваны ингибированием изоформы 2 везикулярного переносчика моноаминов человека или ассоциированы с ним. Указанные нарушения включают в себя неврологические и психические нарушения, например, гиперкинетические двигательные нарушения, шизофрению и аффективные расстройства. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться в любом из способов терапии, раскрытых и описанных в настоящем документе. Кроме того, (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он (**Соединение 5-А (3*R*,11*bR*)**) или его фармацевтически приемлемая соль, или (3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он (**Соединение 5-А (3*S*,11*bS*)**) или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопный вариант **Соединения 5-А (3*R*,11*bR*)** или **Соединения 5-А (3*S*,11*bS*)**, могут применяться в любом из способов терапии, раскрытых и описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изотопный вариант **Соединения 5-А (3*R*,11*bR*)** или **Соединения 5-А (3*S*,11*bS*)** может содержать дейтерий в трех или более положениях с некоторым распределением изотопов в пропорциональных количествах, отличных от таковых, обычно встречаемых в природе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления **Соединение 5-А (3*R*,11*bR*)** или **Соединение 5-А (3*S*,11*bS*)** характеризуются по меньшей мере в 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9% включением дейтерия в трех или более положениях, или включением дейтерия в трех или более положениях в проценте случаев, находящемся в диапазоне, определенном любыми из представленных выше численных значений.

Соответственно, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем документе, предусмотрены способы лечения или предупреждения неврологического и/или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту фармацевтически эффективного количества ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Неврологическое и/или психическое заболевание или нарушение может представлять собой, например, гиперкинетическое двигательное нарушение, шизофрению, шизоаффективное расстройство, аффективное расстройство, трудно поддающееся лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Найхана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или ассоциированный с ломкой X-хромосомой синдром тремора/атаксии, нарушение аутистического спектра, синдром Ретта и хорею/акантоцитоз.

В соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем документе, предусмотрены способы лечения или предупреждения ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2) заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту фармацевтически эффективного количества ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Ассоциированное с VMAT2 заболевание или нарушение может представлять собой, например, атаксии или спинальную мышечную атрофию; хорею; врожденный порок, деформацию или аномалию; деменцию; заболевание ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезию; дистонию; эндокринное, алиментарное или метаболическое нарушение; эпилепсию; нарушение привычного или импульсивного поведения; болезнь Гентингтона или связанное нарушение; аффективное или психотическое расстройство; невротическое, стресс-опосредованное и соматоформное расстройство; дегенеративное заболевание базальных ганглиев; экстрапирамидное и двигательное нарушения; неврологическое или психическое заболевание или нарушение; нарушение нервной системы или моторной функции; болезнь Паркинсона/паркинсонизм; эмоционально-поведенческое нарушение с началом в детском возрасте; первазивное нарушение развития; и злоупотребление психоактивными веществами или аддиктивное нарушение.

Соответственно, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем документе, предусмотрены способы лечения или предупреждения гиперкинетического двигательного нарушения у нуждающегося в этом субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного

количества ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию, синдром Туретта, болезнь Гентингтона, ассоциированную с болезнью Гентингтона хорею или тики. В соответствии с другими вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой атаксию, хорею, дистонию, гемифациальный спазм, миоклонус, синдром беспокойных ног или формы тремора.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрены способы лечения или предупреждения аффективного расстройства у нуждающегося в этом субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аффективное расстройство представляет собой биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, манию при аффективном расстройстве или депрессию при аффективном расстройстве.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем документе, предусмотрены способы лечения или предупреждения шизофрении или шизоаффективного расстройства у нуждающегося в этом субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неврологическое или психическое заболевание или нарушение представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой синдром Туретта.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой болезнь Гентингтона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой тики.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой ассоциированную с болезнью Гентингтона хорею.



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой атаксию, хорею, дистонию, гемифациальный спазм, болезнь Гентингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног или формы тремора.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неврологическое или психическое заболевание или нарушение ограничивается повторяющимися формами поведения, ассоциированными с нарушениями аутистического спектра (ASD).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неврологическое или психическое заболевание или нарушение представляет собой частичные навязчивые состояния и компульсивные состояния и отсутствие ответа (или полную рефрактерность) с развитием обсессивно-компульсивного расстройства (OCD). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неврологическое или психическое заболевание или нарушение представляет собой частичные навязчивые состояния и компульсивные состояния и отсутствие ответа (или полную рефрактерность) с развитием обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), и соединения, описанные в настоящем документе, вводят в качестве вспомогательной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят в качестве вспомогательной терапии, а основная терапия представляет собой лечение антидепрессантами.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неврологическое или психическое заболевание или нарушение представляет собой биполярное расстройство I типа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят в качестве монотерапии для лечения биполярного расстройства I типа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят в качестве поддерживающей терапии для лечения биполярного расстройства I типа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят в качестве монотерапии/поддерживающей терапии для лечения биполярного расстройства I типа.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибирующее VMAT2 соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, выбранного из следующего:

атаксии или спинальные мышечные атрофии, такие как спиноцеребеллярная атаксия типа 17 (SCA17)/HDL4, атаксия, спинальная мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз, семейный боковой амиотрофический склероз, врожденная бульбоспинальная мышечная атрофия, дентаторубро-паллидолюисова атрофия, наследственная болезнь двигательного нейрона и наследственная спастическая параплегия;

хорея, такая как доброкачественная наследственная хорея, хорея, хорея, ассоциированная с митохондриальным заболеванием/причинами, хорея, ассоциированная с болезнью Вильсона, хорея беременных, хорея/акантоцитоз, хорея, вызванная лекарственным средством, гемибаллизм, ревматическая хорея/хорея Сиденгама и хорея при тиреотоксикозе/хорея при гипертиреозе;

врожденные пороки, деформации или аномалии, такие как синдром Ангельмана, врожденное неврологическое расстройство, синдром Айкарди, нейрофиброматоз, врожденная гипоплазия лицевого нерва, синдром Мебиуса II, синдром Коккейна, синдром Шегрена-Ларссона, синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля, синдром ломкой X-хромосомы и синдром Прадера-Вилли;

деменция, такая как СПИД-ассоциированная деменция, болезнь Альцгеймера, врожденное неврологическое дегенеративное заболевание, деменция с тельцами Леви, деменция в результате микроинфаркта, пресенильная деменция, сенильная деменция и сосудистая деменция;

заболевания ротовой полости, слюнных желез и челюстей, такие как глоссодиния/синдром обожженного рта и височно-нижнечелюстной синдром;

дискинезия, такая как дискинезия глотки, дискинезия, дискинезия (неонатальная), дискинезия (эзофагальная), дискинезия, вызванная леводопой, пароксизмальные кинезиогенные дискинезии, пароксизмальные некинезиогенные дискинезии и дискинезия дыхательных путей;

дистония, такая как блефароспазм, буккогlossальный синдром, острая дистония, вызванная лекарственным средством, дистония, первичная дистония с ранним началом, наследственная торсионная дистония, дистония рук/писчий спазм, идиопатическая несемейная дистония, идиопатическая рото-лицевая дистония/болезнь Мейжа, ларингеальная дистония, оромандибулярная дистония и спастическая кривошея/дистония мышц шеи;

эндокринные системы, алиментарные и метаболические заболевания, такие как болезнь Вильсона, сахарный диабет, ожирение, синдром X и синдром Леша-Найхана;

эпилепсия, такая как болезнь Унферрихта-Лундборга, доброкачественные семейные неонатальные судороги, эпилепсия, врожденная эпилепсия, миоклоническая эпилепсия Лафора, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества и судороги;

нарушения привычного или импульсивного поведения, такие как компульсивное переедание, клептомания, расстройство контроля над побуждениями, трихотилломания, синдром эпизодического нарушения контроля, патологическое пристрастие к азартным играм и пиромания;

болезнь Гентингтона или связанные нарушения, такие как болезнь Гентингтона, гентингтоноподные синдромы 1-3 типа, хорея Гентингтона и синдром X-сцепленного нейроакантоцитоза Маклеода;

аффективные или психотические расстройства, такие как шизофрения, психоз, мания, биполярное расстройство, депрессия и аффективные расстройства;

другие заболевания или нарушения, такие как неуклюжесть, гипокинезия, гипокинезия (неонатальная), двигательное нарушение, синдром кролика, спастичность, феномен беспорядочных движений вверх-вниз, астма, злокачественная опухоль, врожденный нистагм, семейная гемиплегическая мигрень, нарушение движений плода и ревматоидный артрит;

невротические, стресс-опосредованные и соматоформные расстройства, такие как социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и психогенное двигательное расстройство;

другие дегенеративные заболевания базальных ядер, такие как нейродегенерация, ассоциированная с пантотенаткиназой, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, дислексия, дегенерация базальных ядер и нейроферритинопатия;

другие экстрапирамидные и двигательные нарушения, такие как гемибаллизм, экстрапирамидное расстройство, эссенциальный тремор, гениоспазм, гиперэксплексия, акатизия, баллизм/гемибаллизм, миоклонус и синдром беспокойных ног/синдром Виллиса-Экбома;

другие нарушения нервной системы или двигательной функции, такие как бруксизм, связанный со сном, двигательные расстройства с аномальными произвольными движениями, синдром чужой конечности, болезнь Альцгеймера (ажитация), неуклюжесть, клонический гемифациальный спазм, агенез обонятельного нерва, врожденный паралич черепно-мозговых нервов, синдром атаксии при физической нагрузке, семейный периодический паралич, врожденный гемипарез, задержка развития мелкой моторики, дисфункция мелкой моторики, задержка развития крупной моторики, рассеянный склероз, врожденный периферический паралич, врожденный синдром Хорнера, альтернирующая гемиплегия в детском возрасте, задержка развития двигательных навыков, церебральный паралич, атетонидный церебральный паралич, «застывание» в определенной позе, псевдопаралич, психомоторная гиперактивность, брадикинезия, синкинезия, акинезия, синдром Райли-Дея и атетоз;

болезнь Паркинсона/паркинсонизм, такие как паркинсонизм, паркинсонизм, вызванный лекарственным средством, микрография и болезнь Паркинсона;

эмоционально-поведенческие нарушения с началом в детском возрасте, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройство дефицита внимания, гиперкинезия, гиперкинезия (неонатальная), вызывающее оппозиционное расстройство, временное тиковое расстройство, стойкое (хроническое) двигательное или голосовое тиковое расстройство, расстройство стереотипных движений, стереотипия и синдром Туретта;

первазивные нарушения развития, такие как расстройства аутистического спектра, синдром Ретта, синдром Аспергера, неуточненное первазивное нарушение развития и дислексия; и

злоупотребление психоактивными веществами или зависимость от них, такие как аддиктивные нарушения, алкоголизм, кокаиновая зависимость, злоупотребление запрещенными лекарственными средствами, злоупотребление метамфетамином, пристрастие/зависимость от метамфетамина, нарушение применения метамфетамина, злоупотребление морфином, злоупотребление аналогом морфина, никотиновая зависимость, злоупотребление несколькими веществами и злоупотребление отпускаемыми по рецепту лекарственными средствами.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у получающего лечение пациента было определено наличие синдрома делеции 22q11.2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент предрасположен к развитию психического нарушения вследствие наличия у пациента синдрома делеции 22q11.2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у пациента было определено наличие гаплонедостаточности COMT. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент предрасположен к развитию психического нарушения вследствие наличия у пациента гаплонедостаточности COMT.

В соответствии с другим вариантом осуществления ингибиторы VMAT2, описанные в настоящем документе, могут гидролизироваться в организме млекопитающего до соединений, которые могут ингибировать изоформу 2 везикулярного переносчика моноаминов. Поэтому, указанные ингибиторы VMAT2 могут характеризоваться дополнительной пользой, изменяя *in vivo* свойства метаболита в организме млекопитающего, такие как максимальная концентрация или длительность действия.

Определение характеристик любого из ингибиторов VMAT2, описанных в настоящем документе, может осуществляться с использованием способов, описанных в настоящем документе, и способов, известных из уровня техники. Например, истощение

дофамина может быть определено с использованием метода анализа двигательной активности (LMA). Другие модели *in vivo* на животных включают в себя тест обусловленной реакции избегания (CAR), который, как было показано, является эффективной и надежной доклинической моделью для оценки антипсихотической активности соединений.

### **Комбинированная терапия**

Соединения согласно настоящему раскрытию или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в качестве монотерапии или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят вместе (одновременно или последовательно) с одним или несколькими фармацевтическими средствами, выбранными из антидепрессантов, антипсихотических средств (типичных или атипичных), противоэпилептических средств, противомикробных средств, противоаритмических средств, стабилизаторов настроения и лекарств для желудочно-кишечного тракта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют во вспомогательной терапии, которое относится к лечению, которое применяют вместе с основным лечением, и его цель заключается в содействии основному лечению. Вспомогательная терапия обычно представляют собой терапию с совместным введением лекарственных средств. В качестве примера вспомогательной терапии, если лечению подлежит обсессивно-компульсивное расстройство, то основной терапией может являться, например, антидепрессант, а совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, может рассматриваться в качестве вспомогательной терапии.

### **Синтез соединений**

Подробные способы синтеза соединений описаны в настоящем документе в разделе «Примеры». В общем, исходные соединения являются коммерчески доступными химическими веществами и могут быть получены из коммерческих источников или могут быть получены в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, используя в качестве исходных веществ коммерчески доступные химические вещества и/или соединения, описанные в химической литературе.

В общем, соединения, использованные в описанных в настоящем документе реакциях, могут быть получены в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, используя в качестве исходных веществ коммерчески доступные химические вещества и/или соединения, описанные в

химической литературе. Способы, известные среднему специалисту в данной области техники, могут быть определены в различных справочниках и базах данных. Подходящие справочники и научные труды, в которых детально приводится синтез реагентов, используемых при получении соединений согласно настоящему изобретению, или приводятся ссылки на статьи, в которых описано получение, например включают в себя документы "Synthetic Organic Chemistry," John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations," 2<sup>nd</sup> Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2<sup>nd</sup> Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4<sup>th</sup> Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992.

Конкретные и аналогичные реагенты также могут быть определены с помощью индексов известных химических веществ, присвоенных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также в онлайн базах данных (для получения более подробной информации можно связаться с Американским химическим обществом, Washington, D.C.). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, могут быть получены в соответствии с известными способами в учреждениях по проведению химического синтеза на заказ, где многие из обычных учреждений-поставщиком химических реагентов (например, перечисленные выше учреждения) предоставляют услуги синтеза на заказ.

Термин «восстановитель» относится к соединению, которое отдает протон электрофильному положению реагирующего соединения, такого как ненасыщенный атом углерода (например, атом углерода карбонильного фрагмента), например, преобразуя кетон-содержащее реагирующее соединение до спиртового соединения-продукта или преобразуя содержащее сложноэфирный фрагмент реагирующее соединение до спиртового соединения-продукта. Восстановитель может представлять собой восстановитель-гидрид. Примеры восстановителей-гидридов включают в себя без ограничения диборан, боран (например, комплекс боран/тетрагидрофуран), 9-борабицикло[3.3.1]нонан, алюмогидрид лития, диизобутилалюмогидрид, диизобутил-*трет*-бутоксисалюмогидрид лития, три-*трет*-бутоксисалюмогидрид лития, трис[(3-этил-3-пентил)окси]алюмогидрид лития, бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия, алюмогидрид натрия, боргидрид кальция, боргидрид лития, боргидрид магния, боргидрид калия, боргидрид тетрабутиламмония, боргидрид тетраэтиламмония, боргидрид тетраметиламмония, боргидрид бис(трифенилфосфин)меди (I), 9-борабицикло[3.3.1]нонангидрид лития,

триацетоксиборгидрид натрия, три-*втор*-бутилборгидрид калия, три-*втор*-бутилборгидрид натрия, триэтамилборгидрид калия, триэтилборгидрид лития, триэтилборгидрид калия, триэтилборгидрид натрия, трифенилборгидрид калия, диметиламиноборгидрид лития, пирролидиноборгидрид лития, цианборгидрид натрия, триметоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, и т. п.

Термин «галогенирующий агент» относится к соединению, которое отдает атом галогена реагирующему соединению, например, преобразуя спиртовое реагирующее соединение до продукта-алкилгалогенида. Примеры галогенирующих агентов включают в себя без ограничения тионилхлорид, оксалилхлорид, оксихлорид фосфора, пентахлорид фосфора, трихлорид фосфора, метансульфонилхлорид и NaI, *para*-толуолсульфонилхлорид и NaI, трибромид фосфора, дибромид трифенилфосфина, пентабромид фосфора или тионилбромид, и т. п.

Термин «основание» относится к соединению, которое является донором пары электронов в кислотно-щелочной реакции.

Основание может представлять собой неорганическое основание или органическое основание.

Термин «органическое основание» относится к основанию, содержащему по меньшей мере одну C-N связь (например, основание-амин). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание-амин может представлять собой первичный, вторичный или третичный амин.

Термин «неорганическое основание» относится к основанию, которое не содержит по меньшей мере одной C-N связи и содержит по меньшей мере один атом щелочного металла или щелочно-земельного металла.

Термин «кислота» относится к соединению, которое является акцептором пары электронов в кислотно-щелочной реакции.

Кислота может представлять собой неорганическую кислоту или органическую кислоту.

Термин «неорганическая кислота» относится к кислоте, которая не содержит углеродную связь. Неорганические кислоты могут представлять собой сильную кислоту или слабую кислоту.

Термин «органическая кислота» относится к кислоте, содержащей по меньшей мере одну C-N связь, C-F связь или C-C связь.

### **Некоторые сокращения**

Настоящее раскрытие включает в себя многочисленные сокращения, определения которых перечислены в последующей таблице:

Сокращение	Определение
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
EtOAc	этилацетат
DCM	дихлорметан или хлористый метилен
сут	сутки
д. и.	диастереоизомерный избыток
DPTTA	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовая кислота
э. и.	энантиомерный избыток
EtOH	этиловый спирт
ч	час
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i> -PrOH	изопропиловый спирт
мин	минута(ы)
MeOH	метиловый спирт
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
к. т.	комнатная температура
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

### Примеры

Последующие примеры включены с целью продемонстрировать варианты осуществления настоящего раскрытия. Тем не менее, в свете представленного раскрытия специалистам в данной области техники следует понимать, что без отступления от существа и объема настоящего раскрытия в конкретных раскрытых вариантах осуществления могут быть выполнены многие изменения, с получением в то же время равного или сходного результата.

Анализ методом аналитической HPLC проводили на LC/MS-системе с УФ-детектором (УФ-Вид детектор Dionex™ UVD 170u), матричным детектором Corona (Thermo™ Veo™ RS) и масс-спектрометром (DionexMSQ Plus™). Очистку методом обращенно-фазовой препаративной HPLC проводили на системе для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS) на колонке C18 Kinetix 5μ 100Å 150 × 21,2 мм производства Phenomenex с использованием градиента ACN/вода, содержащего 0,05% TFA, при скорости потока 1,1 мл/мин при 50 °С. Очистку методом сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) проводили с использованием системы Waters™ Prep 100q™,



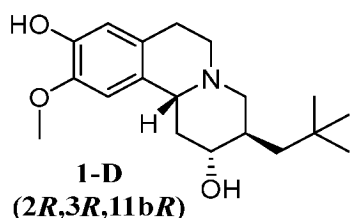
оснащенной УФ-детектором (Waters™ 2998 Photodiode Array Detector™) и масс-спектрометром (Waters™ Acquity QDa Detector™). Использовали колонку Waters™ Viridis™ ВЕН 2-этилпиридин 130Å 5 мкм, 30 мм × 100 мм с градиентом CO<sub>2</sub> и 0,3% NH<sub>4</sub>OH с MeOH при скорости потока 100 мл/мин, 40 °С и давлении 105 бар на регуляторе противодавления. Все конечные соединения анализировали методом аналитической HPLC-MS с отслеживанием пиков в УФ-диапазоне при 220, 212, 270 и 254 нм, на масс-спектрометре и с использованием детектора заряженного аэрозоля для чистоты. Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР регистрировали в подходящем для ЯМР растворителе, таком как диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>), на спектрометре Bruker 400 МГц, оснащенном широкополосным ЯМР-датчиком или на спектрометре Bruker 500 МГц, оснащенном 5 мм QNP-датчиком с Z-градиентом. Химические сигналы <sup>1</sup>H-ЯМР приводили в миллионных долях (м. д.) с использованием остаточного растворителя в качестве эталона. Химические сдвиги выражали в м. д. (δ), а константы связывания (J) указывали в Герцах (Гц). Если не указано иное, то реакции проводили в атмосфере осушенного азота.

**I.** Общая схема синтеза для получения соединений формулы **(I)** представлена на **Фиг. 6**, где X представляет собой галоген (например, I, Cl или Br), OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> или OS(O)<sub>2</sub>R<sup>z</sup>, где R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или фенил, причем упомянутый фенил замещен одним или несколькими галогенами, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилами, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилами, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или галогенC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси. В качестве альтернативы, R<sup>1</sup>-X, где X представляет собой I, Cl или Br, может быть получен путем осуществления взаимодействия коммерчески доступного HO-R<sup>1</sup> с галогенирующим агентом.

В соответствии с **Фиг. 6**, соединения общей формулы **(I)**, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы в несколько стадий из **Соединения 1-А**. В одном варианте, последовательность для получения соединений общей формулы **(I)** включает в себя конденсацию **Соединения 1-А** с 3-[(диметиламино)метил]-5,5-диметилгексан-2-оном, необязательно в присутствии кислоты и добавки, такой как NaI, в растворителе или в смеси растворителей, такой как *i*-PrOH/вода и т. п., с получением **Соединения 1-В**. Путем восстановления **Соединения 1-В** в присутствии восстановителя, такого как алюмогидрид натрия, боргидрид кальция, боргидрид лития, боргидрид магния, боргидрид калия, боргидрид тетрабутиламмония, боргидрид тетраэтиламмония, боргидрид тетраметиламмония, боргидрид бис(трифенилфосфин)меди (I), 9-борабицикло[3.3.1]нонангидрид лития, триацетоксиборгидрид натрия, три-*втор*-бутилборгидрид лития, три-*втор*-бутилборгидрид калия, три-*втор*-бутилборгидрид натрия, триэтилборгидрид калия, триэтилборгидрид лития, триэтилборгидрид калия, триэтилборгидрид натрия, трифенилборгидрид калия, диметиламиноборгидрид лития, пирролидиноборгидрид лития,

цианборгидрид натрия, триметоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, и т. п., в растворителе или в смеси растворителей, такой как метанол, МТВЕ, и т. п., необязательно в присутствии добавки, такой как уксусная кислота, получают **Соединение 1-С**. Получение **Соединения 1-Д** может быть осуществлено путем гидрогенолиза или сольволиза, например, путем обработки **Соединения 1-С** кислотой в растворителе, таком как метанол, и т. п. В завершение, **Соединение 1-Д** может быть обработано R<sup>1</sup>-X, где X представляет собой уходящую группу, такую как I, Br, Cl, трифлат, и т. п.; или эпоксидом, в присутствии основания в растворителе, таком как DMF, ацетон и т. п., с получением соединений общей формулы (I).

**Пример 1А: Получение (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-Д (2R,3R,11bR)), см. Фиг. 7.**



**Стадия 1: Синтез 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 1-В)**

Суспензию 6-(бензилокси)-7-метокси-3,4-дигидроизохинолина (**Соединение 1-А**, 25 г, 93,5 ммоль, 1,2 экв.) в воде (63 мл) приготавливали и охлаждали до 0 °С. Затем, добавляли водн. HCl (6,7 мл, 12,1н, 1,05 экв.), а затем йодид натрия (5,83 г, 38,9 ммоль, 0,5 экв.), и полученную смесь нагревали до к. т. В заключение, добавляли раствор 3-[[диметиламино)метил]-5,5-диметилгексан-2-она (14,4 г, 77,9 ммоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (22 мл), и энергично перемешивали реакционную смесь при 45 °С в течение 3 сут. Полученную суспензию охлаждали, осадок собирали, и экстрагировали фильтрат введением в DCM. Собранный осадок растворяли в DCM и добавляли к объединенным органическим слоям, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердого вещества и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонки с силикагелем (220 г × 2, 120 г × 1) с использованием DCM и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc (0-40% в течение 20 минут) в гексанах с получением 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (**Соединение 1-В**, 22,6 г, 55,5 ммоль, 71%).

**Стадия 2: Синтез 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 1-С)**

К раствору 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 1-В, 22,6 г, 55,5 ммоль, 1,0 экв.) в МТВЕ:МеОН (4:1, 113 мл) и уксусной кислоте (3,2 мл, 55,5 ммоль, 1,0 экв.) осторожно порциями добавляли твердый боргидрид натрия (2,3 г, 61,0 ммоль, 1,1 экв.). Развитие реакции отслеживали каждый час методом LC/MS. Затем, к перемешиваемой смеси добавляли МТВЕ:МеОН (4:1, 56 мл), 0,5 экв. уксусной кислоты и дополнительно 2,0 экв. боргидрида натрия. После перемешивания в течение ночи при к. т., добавляли 1*n* NaOH (180 мл), и нагревали полученную смесь до 50 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к. т. и оставляли отстаиваться в течение 1 ч. Полученный остаток собирали путем вакуумного фильтрования, промывали избытком воды (~ 600 мл) до достижения рН < 10 и в заключение промывали МТВЕ. Осадок на фильтре сушили с получением 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 1-С, 18,7 г, 42,1 ммоль, 76%).

**Стадия 3: Синтез (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 1-С (2*R*,3*R*,11*bR*), также называемое Соединением 4-60 в Таблице А)**

К суспензии 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 1-С, 18,7 г, 42,1 ммоль, 1,0 экв.) в МеОН (150 мл) порциями добавляли (2*S*,3*S*)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)бутандиовую кислоту (ДРТТА, 17,9 г, 46,3 ммоль, 1,1 экв.). Для растворения твердых веществ требовалось дополнительное количество МеОН (100 мл) и нагревание (65 °С). Полученный раствор охлаждали до 60 °С, вносили заправку ранее полученным Соединением 1-С (2*R*,3*R*,11*bR*)·(ДРТТА) (138 мг, например см. Пример 1В) и перемешивали при 60 °С в течение 30 мин. Затем, смесь охлаждали до к. т. со скоростью 4 °С/ч затем перемешивали в течение ночи при к. т. Полученный остаток собирали путем вакуумного фильтрования и сушили с получением Соединения 1-С·(2*R*,3*R*,11*bR*) (ДРТТА) (14,7 г, 18,5 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. Оптическую чистоту, соответствующую 100% э. и. в виде отдельного энантиомера, определяли путем анализа методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC). Анализ хиральной чистоты проводили с использованием системы для сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) Waters™ Ultra-Performance Convergence Chromatography (UPC2)™, оснащенной УФ-детектором (Waters™ Acquity UPC2 PDA Detector™) и масс-спектрометром (Waters™ Acquity QDa Detector™). Использовали колонку Chiral

Technologies Inc<sup>TM</sup> ChiralPak<sup>TM</sup> IC/SFC 1,6 мкм, 2,1 мм × 50 мм с изократическим градиентом 85% CO<sub>2</sub> и 15% 0,5% DMEA в MeOH, при 1,5 мл/мин, 55 °С и давлении 1500 фунт./кв. дюйм на регуляторе противодействия. Для количественного определения % э. и. И анализа использовали выделенную длину волны 285 нм.

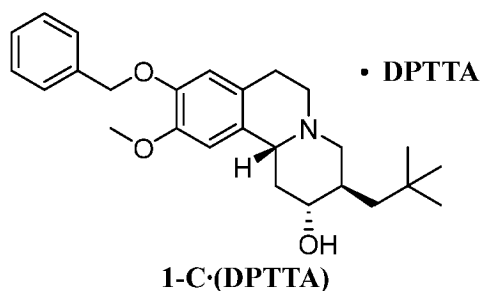
Пару хиральной соли суспендировали в DCM, и добавляли воду. Смесь подщелачивали добавлением насыщенного водн. NH<sub>4</sub>OH до достижения pH~10. Смесь трижды экстрагировали DCM. Органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 1-С (2*R*,3*R*,11*bR*), 7,41 г, 18,1 ммоль, 43%).

**Стадия 4: Синтез (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-*D* (2*R*,3*R*,11*bR*))**

К раствору (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 1-С (2*R*,3*R*,11*bR*), 6,9 г, 16,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (68 мл), охлажденному до 0 °С, в течение 30 мин по каплям добавляли 37% водн. HCl (34 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин, и в заключение перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смесь переносили в колбу емкостью 2 л, разбавляли водой (60 мл) и DCM (100 мл) и охлаждали до 0 °С. Затем, по каплям добавляли насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> до достижения pH ~ 8, дополнительно добавляли DCM в количестве, необходимом для улучшения перемешивания. Полученный остаток собирали путем вакуумного фильтрования, промывали водой и MTBE, сушили и отставляли. Фильтрат экстрагировали DCM:*i*-PrOH (5:1). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердого вещества и концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество объединяли с осадком на фильтре с получением (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-*D* (2*R*,3*R*,11*bR*), 5,5 г, 17,2 ммоль) с выходом, близком к количественному.

**Пример 1В: Получение соли (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-10-метокси-3-неопентил-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола и (2*S*,3*S*)-2,3-**

**бис(4-метилбензоилокси)бутандиовой кислоты (Соединение 1-C·(2R,3R,11bR) (DPTTA)), см Фиг. 8.**



К суспензии 9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (**Соединение 1-C**, 506 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (7 мл) порциями добавляли (2S,3S)-2,3-бис(4-метилбензоилокси)-бутандиовую кислоту (DPTTA, 494 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь нагревали до температуры рефлюкса при перемешивании с получением прозрачного раствора. Смесь охлаждали до к. т. без перемешивания и оставляли отстаиваться в течение 16 ч при к. т. Полученный остаток собирали путем вакуумного фильтрования, промывали метанолом (1 мл) и сушили с получением **Соединения 1-C·(2R,3R,11bR) (DPTTA)** (365 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. Оптическую чистоту, соответствующую 90% э. и., определяли путем анализа методом хиральной SFC. Анализ хиральной чистоты проводили с использованием системы для сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) Waters™ Ultra-Performance Convergence Chromatography (UPC2)™, оснащенной УФ-детектором (Waters™ Acquity UPC2 PDA Detector™) и масс-спектрометром (Waters™ Acquity QDa Detector™). Использовали колонку ChiralPak™ IC/SFC 1,6 мкм, 2,1 мм × 50 мм производства Chiral Technologies Inc™ с изократическим градиентом 85% CO<sub>2</sub> и 15% 0,5% DMEA в MeOH, при скорости 1,5 мл/мин, 55 °С и давлении 1500 фунт./кв. дюйм на регуляторе противодавления. Для количественно определения % э. и. и анализа использовали выделенную длину волны 285 нм. Образец твердого вещества (20 мг) оставляли для дальнейшей перекристаллизации, маточные растворы повторно объединяли с оставшимися белыми твердыми веществами и концентрировали в условиях вакуума. Эту смесь суспендировали в MeOH (5 мл) и нагревали до температуры рефлюкса с получением прозрачного раствора. Перемешивание останавливали, смесь охлаждали до 60 °С и вносили затравку в виде 2 мг твердого **Соединения 1-C·(2R,3R,11bR) (DPTTA)** с ранее полученным 90% э. и. Смесь оставляли отстаиваться в течение 1 ч при 60 °С, затем понижали температуру на 5 °С в течение каждого часа до достижения к. т., а затем оставляли отстаиваться в течение 16 ч. Полученный остаток собирали путем вакуумного фильтрования, промывали метанолом (1 мл) и сушили с получением **Соединения 1-**

**C-(2R,3R,11bR) (DPTTA)** (200 мг, 20%). Оптическую чистоту, соответствующую 100% э. и. в виде отдельного энантиомера, определяли путем анализа методом хиральной SFC.

**Пример 2: Получение (3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 2-В (3R,11bR)) и (3S,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 2-В (3S,11bS)), см. Фиг. 9.**

**Стадия 1: Синтез 3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 2-В)**

К раствору 7-метокси-3,4-дигидроизохинолин-6-ола (**Соединение 2-А**, 7,2 г, 40,7 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (66 мл) добавляли йодид [2-(2,2-диметилпропил)-3-оксобутил]триметилазания (11,1 г, 33,9 ммоль, 1,0 экв.), и перемешивали полученную смесь с обратным холодильником в течение 3 сут. Смесь охлаждали, разбавляли водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество наносили сухим на Celite и подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (220 г) с возрастающим градиентом EtOAc (0-60% в течение 20 минут) в гексанах. По причине совместно элюируемой примеси вещество наносили сухим на Celite и повторно подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (80 г) с использованием более плоского градиента EtOAc (0-45% в течение 20 минут) в гексанах с получением 3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (**Соединение 2-В**, 4,2 г, 13,3 ммоль, 39%) в виде смеси (7:1) рацемических диастереоизомеров.

**Стадия 2: Выделение (3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 2-В (3R,11bR)) и (3S,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 2-В (3S,11bS))**

Разделения энантиомеров 3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (**Соединение 2-В**) достигали путем приготовления раствора в минимальном объеме MeOH и проведения препаративной хиральной SFC. Разделение хиральных соединений проводили с использованием системы для сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) Pic Solution™ SFC-PICLAB-Prep 200™, оснащенной УФ-детектором и масс-спектрометром Advion™. Использовали колонку Chiral Technologies Inc™ ChiralPak™ IG/SFC 5 мкм, 20 мм × 250 мм с изократическим градиентом 80% CO<sub>2</sub> и 20% 0,5% DMEA в MeOH, при скорости 150 мл/мин, 55 °C и давлении 100 бар на регуляторе противодавления. После очистки выделяли по 1,6 г (3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-

1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-она (**Соединение 2-В (3*R*,11*bR*)**) (99% э. и.) и (3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-она (**Соединение 2-В (3*S*,11*bS*)**) (100% э. и.).

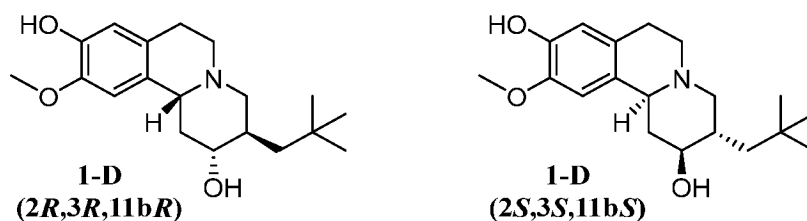
Подходящие кристаллы получали путем медленного упаривания раствора **Соединения 2-В (3*S*,11*bS*)** в ацетоне. Абсолютную стереохимию подтверждали путем получения низкомолекулярной кристаллической структуры **Соединения 2-В (3*S*,11*bS*)**.

#### **Монокристаллическая рентгеновская структура Соединения 2-В (3*S*,11*bS*)**

Определяли монокристаллическую структуру (3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохиолин-2-она (**Соединение 2-В (3*S*,11*bS*)**). Параметр абсолютной структуры (параметр Флэка) близок к нулю, если определенная конфигурация верна, и близок к +1, если конфигурация не верна. Для объема данных, полученного для определения структуры, представленной на **Фиг. 1А**, параметр Флэка составил 0,06(3). Данные кристаллографии представлены в **Таблице 1**.

Молекулярная формула	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	
Молекулярная масса согласно формуле (г/моль)	317,41	
Длина волны	1,54178 Å	
Излучение (Å)	Cu Kα (λ = 1,54178 Å)	
Прибор	Bruker Microstar APEX II CCD	
Кристаллическая система	моноклинная	
Группа симметрии	P 1 2 <sub>1</sub> 1	
Temperature (K)	100,0	
Постоянные решетки		
	a = 6,8023(2) Å	α = 90°
	b = 8,9511(3) Å	β = 94,837(3)°
	c = 13,9008(5) Å	γ = 90°
Объем	843,38(5) Å <sup>3</sup>	
Z, Z'	2	
Плотность (рассчитанная)	1,250 Мг/м <sup>3</sup>	
F(000)	344	
Размер кристалла	0,18 × 0,12 × 0,02 мм <sup>3</sup>	

**Пример 3: Альтернативное получение (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-**D** (2*R*,3*R*,11*bR*)) и получение (2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-**D** (2*S*,3*S*,11*bS*)), см. Фиг. 10.**



**Синтез (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-**D** (2*R*,3*R*,11*bR*))**

К раствору (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 2-**B** (3*R*,11*bR*), 733 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли боргидрид натрия (131 мг, 3,46 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к. т., после чего дополнительно добавляли боргидрид натрия (44 мг, 1,16 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали дополнительно в течение 3 ч при к. т. Избыток реагента гасили добавлением воды, и трижды экстрагировали полученную смесь DCM:*i*-PrOH (5:1). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердого вещества и концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество суспендировали в МТВЕ (5,9 мл) и MeOH (1,5 мл), и нагревали полученную смесь до 50 °С в течение 1 ч при перемешивании. Суспензию охлаждали до к. т., и собирали твердые вещества путем фильтрования. Осадок на фильтре промывали МТВЕ (2,2 мл), и собирали твердые вещества с получением (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-**D** (2*R*,3*R*,11*bR*), 567 мг, 1,77 ммоль, соотношение диастереоизомеров 35:1, 77%).

#### **Монокристаллическая рентгеновская структура Соединения 1-**D** (2*R*,3*R*,11*bR*)**

Кристаллы Соединения 1-**D** (2*R*,3*R*,11*bR*) выращивали с использованием системы CrystalBreeder. Приблизительно 5 мг Соединения 1-**D** (2*R*,3*R*,11*bR*) в 0,25 мл DMF (~20 мг/мл) медленно термоциклировали несколько раз при температуре от 5 °С до 80 °С. Использовали множество флаконов. После термоциклирования на стенках флаконов формировались крупные игольчатые кристаллы. Растворитель отбрасывали, и анализировали кристаллы. Выбирали подходящий кристалл для определения монокристаллической рентгеновской структуры. Сходное получение с использованием



ACN также давало кристаллы, но кристаллы, выращенные из DMF, обеспечивали лучшие кристаллы, которые были более подходящими для дальнейшего анализа.

Устанавливали кристаллическую структуру **Соединения 1-D (2R,3R,11bR)**. Было определено, что структура является безводной и несольватированной; было определено, что три хиральных центра в положениях C2, C3 и C11b находятся в *R* конфигурации. Элемент асимметрии кристаллической структуры см. на **Фиг. 1B**. Данные кристаллографии, кристаллическая система и группа симметрии для **Соединения 1-D (2R,3R,11bR)** представлены в **Таблице 2**. Параметры сбора и обработки данных для **Соединения 1-D (2R,3R,11bR)** представлены в **Таблице 3**.

Химическая формула	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub>
Молекулярная масса	319,43
Кристаллическая система, группа симметрии	Орторомбическая, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Температура сбора данных (К)	150
<i>a</i> (Å)	9,1345 (3)
<i>b</i> (Å)	12,3990 (4)
<i>c</i> (Å)	14,9842 (6)
Объем (Å <sup>3</sup> )	1697,09 (10)
<i>Z</i>	4
Тип излучения	Cu Kα
Форма кристалла	плоская
Цвет	бесцветный
Размер кристалла (мм)	0,13 × 0,11 × 0,04

Дифрактометр	Дифрактометр Bruker AXS D8 Quest с пиксельным матричным детектором PhotonIII_C14 с накоплением заряда и счетчиком фотонов
Источник излучения	микрорентгеновская трубка I-mu-S
Параметр абсолютной структуры	0,03 (10)

**Синтез** **(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола** (Соединение **1-D** (**2*S*,3*S*,11*bS*))**

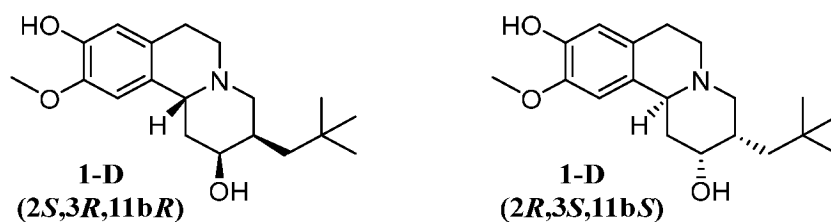
(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-Диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диол (Соединение **1-D** (**2*S*,3*S*,11*bS*))**

получали способом, аналогичным описанному для получения Соединения **1-D** (**2*R*,3*R*,11*bR*)), с использованием (3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение **2-B** (**3*S*,11*bS*))****

в качестве исходного вещества и боргидрида натрия в качестве восстановителя.

**Пример 4: Получение** **(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола** (Соединение **1-D** (**2*S*,3*R*,11*bR*))**

и **(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола** (Соединение **1-D** (**2*R*,3*S*,11*bS*)), см. Фиг. 11.**



**Синтез** **(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола** (Соединение **1-D** (**2*S*,3*R*,11*bR*))**

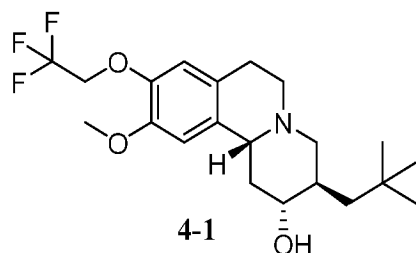
Раствор (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение **2-B** (**3*R*,11*bR*)), 48 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в THF (0,75 мл) охлаждали до 0 °С. Затем, по каплям добавляли раствор три-втор-бутилборгидрида лития (1*M* THF, 0,30 мл, 0,30 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонку с силикагелем (4 г) с использованием DCM, и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc (0-60% в течение 30 минут) в гексанах. Фракции расщепляли на чистый продукт (Соединение **1-D** (**2*S*,3*R*,11*bR*)), 16 мг) и продукт с минорным диастереоизомером (28 мг, соотношение диастереоизомеров 10:1 между Соединением **1-D** (**2*S*,3*R*,11*bR*)) и Соединением **1-D** (**2*R*,3*S*,11*bS*)). Собрав воедино, (2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-********

а]изохиолин-2,9-диол выделяли с совокупным выходом 91% (**Соединение 1-D (2S,3R,11bR)**, 44 мг).

**Синтез (2R,3S,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохиолин-2,9-диола (Соединение 1-D (2R,3S,11bS))**

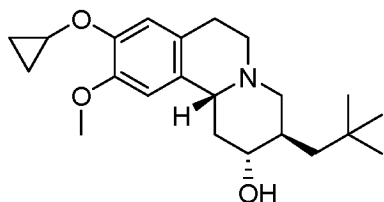
(2R,3S,11bS)-3-(2,2-Диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохиолин-2,9-диол (**Соединение 1-D (2R,3S,11bS)**) получали способом, аналогичным описанному для получения **Соединения 1-D (2S,3R,11bR)**, с использованием (3S,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохиолин-2-она (**Соединение 2-B (3S,11bS)**) в качестве исходного вещества и три-*втор*-бутилборгидрида лития в качестве восстановителя.

**Пример 5А: Получение (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохиолин-2-ола (Соединение 4-1), см. Фиг. 12.**



К раствору (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохиолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3R,11bR)**, 0,20 г, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (6,3 мл) добавляли карбонат цезия (0,61 г, 1,9 ммоль, 3,0 экв.), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение 10 мин. Затем, добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,19 г, 0,82 ммоль, 1,3 экв.), и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM:*i*-PrOH (5:1). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонку с силикагелем (40 г) с использованием DCM, и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc (0-50% в течение 25 мин) в гексанах с получением (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохиолин-2-ола (**Соединение 4-1**, 0,19 г, 0,47 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,81 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (q, *J* = 8,9 Гц, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,99 – 2,83 (m, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 2H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,94 (t, *J* = 11,2 Гц, 1H), 1,70 (d, *J* = 13,6 Гц, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,27 (q, *J* = 11,5 Гц, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,81 (dd, *J* = 14,0, 7,6 Гц, 1H).

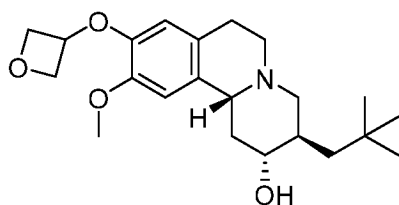
**Пример 5В: Получение (2R,3R,11bR)-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (Соединение 4-27)**



К раствору (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (**Соединение 1-D (2R,3R,11bR)**, 0,80 г, 2,50 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл) при 50 °С добавляли карбонат цезия (2,44 г, 7,50 ммоль, 3,0 экв.). Шприцевой помпой в течение 6 ч добавляли раствор циклопропилтрифторметансульфоната (0,60 г, 3,13 ммоль, 1,25 экв.) в DMF (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 50 °С дополнительно в течение 10 ч. Смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты пять раз промывали водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонку с силикагелем (24 г) с использованием DCM, и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc (0-100% в течение 25 мин) в гексанах с получением содержащего примеси (2R,3R,11bR)-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-27**, 0,83 г, 2,31 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества. Для удаления следовых примесей, неочищенное **Соединение 4-27** (0,83 г, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном THF (14 мл) в атмосфере азота при 0 °С с перемешиванием. По каплям в течение 10 мин добавляли 2М раствор алюмогидрида лития в THF (2,3 мл, 4,62 ммоль, 2,0 экв.). Температуру повышали до 60 °С и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0 °С, затем в течение 10 мин добавляли сульфата натрия додекагидрат (0,65 г, 2,02 ммоль, 0,9 экв.), а затем оставляли перемешиваться в течение 20 мин. Смесь фильтровали через Celite, и промывали осадок на фильтре ацетоном, MeOH и DCM. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума, затем повторно растворяли в DCM/EtOAc (1:1) и трижды промывали 1М водн. NaOH. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество подвергали трем хроматографическим разделением: наносили на колонку с силикагелем (24 г) с использованием DCM с прогоном с возрастающим градиентом EtOAc (0-75% в течение 25 мин) в гексанах; наносили на колонку с щелочным оксидом алюминия (24 г) с прогоном с возрастающим градиентом EtOAc (0-75% в течение 25 мин) в гексанах; наносили на колонку с обращенной фазой C18 (30 г) с использованием DMSO с прогоном с возрастающим градиентом MeCN (10-70% в

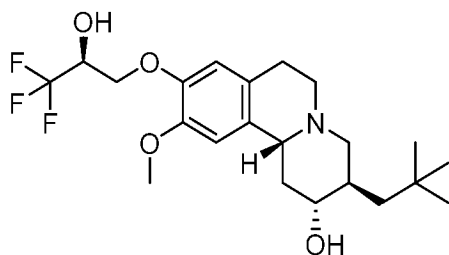
течение 20 мин) в воде с получением (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ола (Соединение 4-27, 0,40 г, 1,11 ммоль, 44% после двух стадий) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,89 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,75 (tt, *J* = 6,0, 3,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 3,00 (br d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,94 (dd, *J* = 11,8, 4,4 Гц, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 2H), 2,55 (dd, *J* = 14,3, 3,8 Гц, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 1,92 (t, *J* = 11,5 Гц, 1H), 1,69 (d, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,25 (q, *J* = 11,5 Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,80 (dd, *J* = 13,8, 7,5 Гц, 1H), 0,75 – 0,70 (m, 2H), 0,64 – 0,60 (m, 2H).

**Пример 5С: Получение (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ола (Соединение 4-30)**



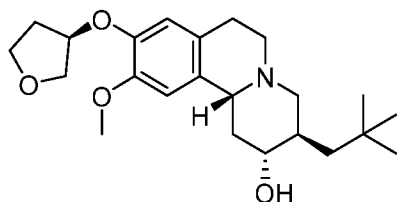
К раствору (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-**D** (2*R*,3*R*,11*bR*), 0,20 г, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (6 мл) добавляли карбонат цезия (0,61 г, 1,88 ммоль, 3,0 экв.), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение 10 мин. Затем, добавляли 3-бромоксетан (0,12 мл, 1,56 ммоль, 2,5 экв.), и перемешивали смесь при 60 °С в течение 6 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты пять раз промывали водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество подвергали двум хроматографическим разделениям: наносили на колонку с силикагелем (4 г) с использованием DCM с прогоном с возрастающим градиентом EtOAc (0-100% в течение 30 мин) в гексанах; и наносили на колонку с обращенной фазой C18 (16 г) с использованием DMSO с прогоном с возрастающим градиентом MeCN (10-100% в течение 25 мин) в воде с получением (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ола (Соединение 4-30, 0,15 г, 0,41 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,77 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,15 (quin, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,88 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 4,57 – 4,51 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 2H), 2,46 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 1,92 (br t, *J* = 11,3 Гц, 1H), 1,70 (d, *J* = 13,6 Гц, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H), 1,25 (q, *J* = 1,0 Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,81 (dd, *J* = 13,8, 7,5 Гц, 1H).

**Пример 5D: Получение (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (Соединение 4-50)**



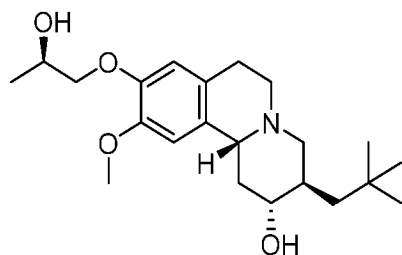
К раствору (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-D (2R,3R,11bR), 0,20 г, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (6 мл) добавляли карбонат цезия (0,61 г, 1,88 ммоль, 3,0 экв.), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение 10 мин. Затем, добавляли (2S)-2-(трифторметил)оксиран (72 мкл, 0,94 ммоль, 1,5 экв.), и перемешивали смесь при к. т. в течение 6 ч. Добавляли дополнительную порцию (2S)-2-(трифторметил)оксирана (24 мкл, 0,31 ммоль, 0,5 экв.), и перемешивали смесь при к. т. дополнительно в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты пять раз промывали водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество подвергали двум хроматографическим разделением: наносили на колонку с силикагелем (12 г) с использованием DCM с прогоном с возрастающим градиентом EtOAc (0-65% в течение 20 мин) в гексанах; и наносили на колонку с обращенной фазой C18 (16 г) с использованием DMSO с прогоном с возрастающим градиентом MeCN (10-40% в течение 25 мин, затем 40%-90% в течение 15 мин) в воде с получением (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (Соединение 4-50, 0,13 г, 0,31 ммоль, 50%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,76 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 10,5, 4,0 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 10,3, 6,7 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,12 – 2,83 (m, 5H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,46 – 2,43 (m, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 1,93 (br t, J = 11,2 Гц, 1H), 1,70 (bd, J = 14,1 Гц, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,26 (q, J = 11,5 Гц, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,81 (br dd, J = 13,8, 7,5 Гц, 1H).

**Пример 5Е: Получение (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3R)-оксолан-3-илокси]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 4-53)**



К раствору (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-D (2R,3R,11bR), 0,30 г, 0,94 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли карбонат цезия (0,92 г, 2,82 ммоль, 3,0 экв.), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение 10 мин. Затем, добавляли (3S)-3-йодоксалан (0,15 мл, 1,41 ммоль, 1,5 экв.), и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты пять раз промывали водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество подвергали четырем хроматографическим разделениям: проводили сухое нанесение (Celite) на колонку с щелочным оксидом алюминия (24 г) с прогоном с возрастающим градиентом MeOH (0-5% в течение 10 мин, затем 100% в течение 10 мин) в DCM; проводили сухое нанесение (Celite) на колонку с силикагелем (4 г) с прогоном с возрастающим градиентом EtOAc (0-100% в течение 20 мин) в гексанах; наносили на колонку с обращенной фазой C18 (30 г) с использованием DMSO с прогоном с возрастающим градиентом MeCN (10-50% в течение 20 мин) в воде; и проводили сухое нанесение (Celite) на колонку с силикагелем (4 г) с прогоном с возрастающим градиентом EtOAc (0-100% в течение 20 мин) в гексанах с получением (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3R)-оксолан-3-илокси]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 4-53, 0,14 г, 0,35 ммоль, 38%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,74 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,13 – 3,04 (m, 1H), 3,01 (br d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 2,95 (dd, *J* = 11,7, 4,2 Гц, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,70 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,26 (q, *J* = 11,4 Гц, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,81 (dd, *J* = 13,9, 7,4 Гц, 1H).

**Пример 5F: Получение (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2R)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (Соединение 4-55), см. Фиг. 12.**



К раствору (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2,9-диола (Соединение 1-D (2R,3R,11bR), 1,00 г, 3,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (28 мл) добавляли карбонат цезия (3,06 г, 9,39 ммоль, 3,0 экв.), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение 10 мин. Затем, добавляли (R)-2-метилоксиран (0,31 мл, 6,26 ммоль, 2 экв.), и перемешивали смесь при 80 °С в течение 16 ч. Добавляли дополнительную порцию (R)-2-метилоксирана (0,16 мл, 3,13 ммоль, 1 экв.), и перемешивали смесь при 80 °С дополнительно в течение 4 ч. Третий раз добавляли (R)-2-метилоксиран (39 мкл, 0,78 ммоль, 0,25 экв.), и перемешивали смесь при 80 °С дополнительно в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и трижды экстрагировали DCM:*i*-PrOH (5:1). Объединенные органические экстракты пять раз промывали водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонку с силикагелем (24 г) с использованием DCM, и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc (0-100% в течение 20 мин) в гексанах с получением содержащего примеси (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2R)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (Соединение 4-55, 0,95 г) в виде не совсем белого твердого вещества. Неочищенное белое твердое вещество перекристаллизовывали из гексанов/EtOAc (1:1) с получением неочищенного Соединения 4-55 (0,70 г) в виде не совсем белого твердого вещества. Наносили на колонку с обращенной фазой C18 (100 г) с использованием DMSO, и проводили прогон с возрастающим градиентом MeCN (10-70% в течение 25 мин) в воде с получением (2R,3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2R)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (Соединение 4-55, 0,59 г, 1,55 ммоль, 50%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 9,3, 6,3 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (dd, *J* = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,11 – 3,05 (m, 1H), 2,99 (br d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 2,94 (dd, *J* = 11,8, 4,1 Гц, 1H), 2,90 – 2,83 (m, 2H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,24 (m, 1H), 1,91 (t, *J* = 11,2 Гц, 1H), 1,69 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H),



1,47 – 1,40 (m, 1H), 1,25 (q,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 1,13 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,80 (dd,  $J = 13,7, 7,7$  Гц, 1H).


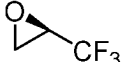
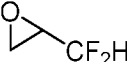
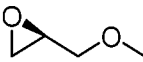
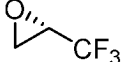

Типовые реагенты (т. е.,  $R^1-X$ ), использованные для синтеза соединений, представленных в **Таблице 10А** и **Таблице 10В**, включают в себя реагенты, представленные в **Таблице 8**.

**Таблица 8**

$R^1-X$	$R^1-X$	$R^1-X$	$R^1-X$

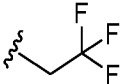
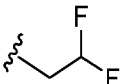
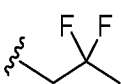
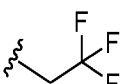
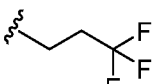
Типовые реагенты-эпоксиды, использованные для синтеза соединений, представленных в **Таблице 10А** и **Таблице 10В**, включают в себя реагенты, представленные в **Таблице 9**.

Таблица 9

Эпоксид	Эпоксид	Эпоксид
		
		

В **Таблице 10А** и **Таблице 10В**, представленных ниже, представленные наблюдаемые (Набл.) соотношения  $m/z$  для иона **Соединения 4-1**, **Соединения 4-27**, **Соединения 4-30**, **Соединения 4-50**, **Соединения 4-55** и других типовых соединений, которые были получены с использованной методики, аналогичной описанной в представленных выше примерах. Во многих случаях, вместо трифлата использовали диалкилсульфат, алкилбромид, алкилхлорид или алкилйодид, представленные в **Таблице 8**. В других случаях, вместо трифлата использовали эпоксид, представленный в **Таблице 9**. Кроме того, конечные соединения часто сразу подвергали очистке методом препаративной HPLC.

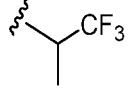
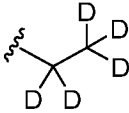
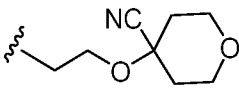
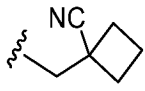
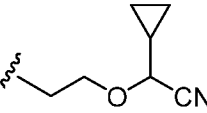
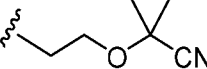
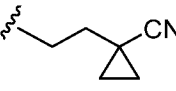
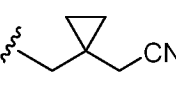
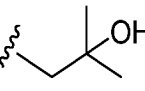
Таблица 10А

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-1		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	402,2
4-2		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	384,2
4-3		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	398,3
4-4		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	402,2
4-5		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	416,2

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-6		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	384,2
4-7		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-9-(2,2-дифторпропоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	398,3
4-8		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	402,2
4-9		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,11 <i>bS</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	416,2
4-10		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	384,2
4-11		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторпропоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	398,3
4-12		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	416,2
4-13		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	384,2
4-14		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2,2-дифторпропоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	398,3
4-15		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	416,2
4-16		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	402,2

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-17		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-этокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	348,3
4-18		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	366,2
4-19		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	408,3
4-20		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[2-(оксетан-3-илокси)этокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	420,3
4-21		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>S</i> )-оксетан-2-илметокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	390,3
4-22		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	390,3
4-23		1-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}этокси)циклобутан-1-карбонитрил	443,3
4-24		2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}ацетонитрил	359,2
4-25		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-гидроксициклобутил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	404,3
4-26		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2-метоксиэтокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	378,3
4-27		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	360,3

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-28		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	380,3
4-29		1-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}метил)циклопропан-1-карбонитрил	399,3
4-30		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	376,3
4-31		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	392,3
4-32		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-циклобутокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	374,3
4-33		2-{{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}- <i>N,N</i> -диметилацетамид	405,3
4-34		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)этокс]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	414,3
4-35		2-{{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил]окси}- <i>N</i> -метилацетамид	391,3
4-36		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	415,3
4-37		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	403,3
4-38		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пропан-2-илокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	362,3

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-39		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	416,2
4-40		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(этоксид <sub>5</sub> )-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол или (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-( <sup>2</sup> H <sub>5</sub> )этоксид-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	353,3
4-41		4-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}этоксид)оксан-4-карбонитрил	473,3
4-42		1-({(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}метил)циклобутан-1-карбонитрил	413,3
4-43		2-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}этоксид)-2-циклопропилацетонитрил	443,3
4-44		2-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}этоксид)-2-метилпропаннитрил	431,3
4-45		1-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}этил)циклопропан-1-карбонитрил	413,3
4-46		2-[1-({(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-9-ил}окси}метил)циклопропил]ацетонитрил	413,3
4-47		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	392,3

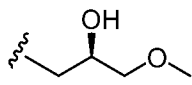
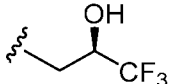
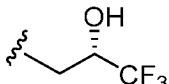
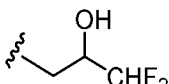
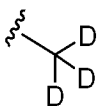
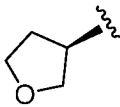
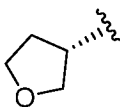
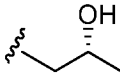
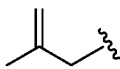
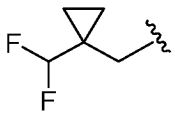
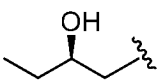
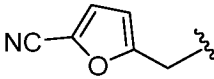
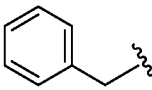
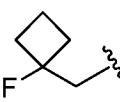
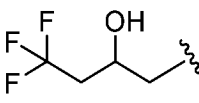
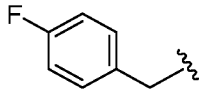
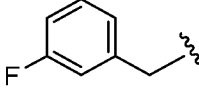
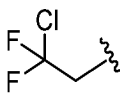
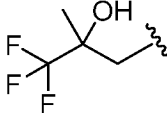
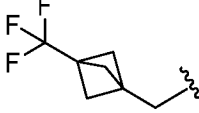
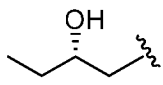
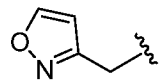
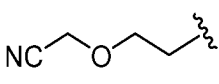
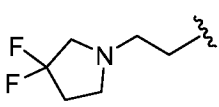
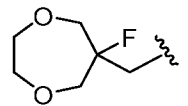
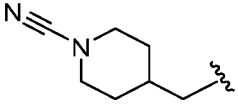
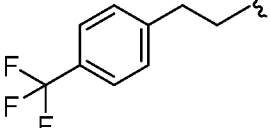
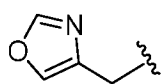
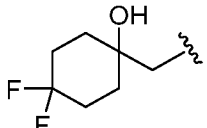
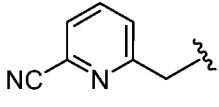
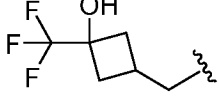
№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-48		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>S</i> )-2-гидрокси-3-метоксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	408,3
4-49		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>R</i> )-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	432,2
4-50		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>S</i> )-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	432,2
4-51		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(3,3-дифтор-2-гидроксипропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	414,5
4-52		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(метокси- <i>d</i> <sub>3</sub> )-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол или (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )метокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	337,3
4-53		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3 <i>R</i> )-оксолан-3-илокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	390,3
4-54		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3 <i>S</i> )-оксолан-3-илокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	390,3
4-55		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>R</i> )-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	378,3

Таблица 10В

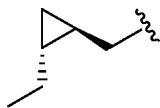
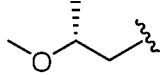
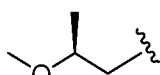
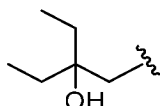
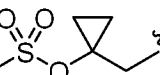
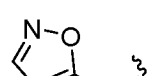
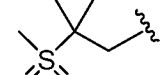
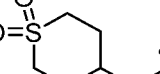
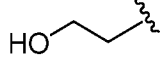
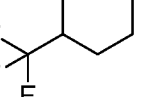
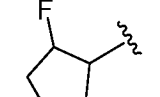
№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-56		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- <i>a</i> ]изохинолин-2-ол	374,3

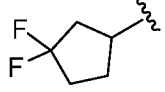
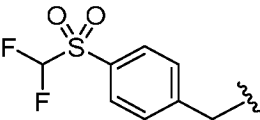
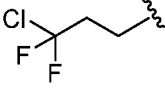
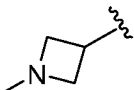
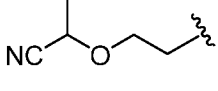
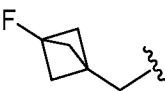
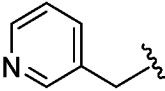
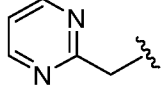
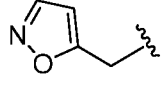
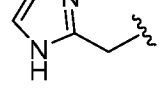
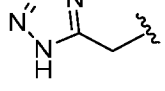
№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-57		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9- {[1-(дифторметил)циклопропил]метокси}- 3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси- 1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	424,3
4-58		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>R</i> )-2- гидроксибутокс]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> - пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	392,3
4-59		5-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10- метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- а]изохиолин-9-ил]окси}метил)фуран-2-карбонитрил	425,2
4-60		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10- метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1- а]изохиолин-2-ол	410,3
4-61		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1- фторциклобутил)метокси]-10-метокси- 1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	406,3
4-62		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(4,4,4- трифтор-2-гидроксибутокс)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> - пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	446,3
4-63		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(4- фторфенил)метокси]-10-метокси- 1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	428,3
4-64		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3- фторфенил)метокси]-10-метокси- 1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	428,3
4-65		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(2-хлор-2,2-дифторэтокс)-3-(2,2- диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> - пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	418,2
4-66		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3- трифтор-2-гидрокси-2-метилпропокс)- 1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	446,2
4-67		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9- {[3- (трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]метокси}- 1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	468,2

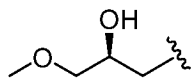
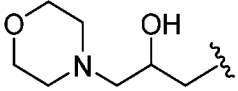
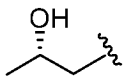
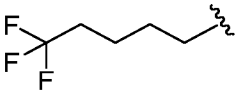
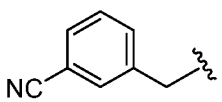
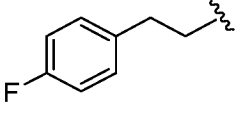
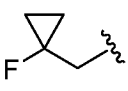
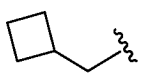
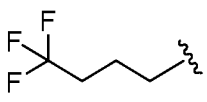
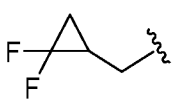


№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-68		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>S</i> )-2-гидроксипропилокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	392,3
4-69		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2-оксазол-3-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	401,3
4-70		2-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил}окси)этокси)ацетонитрил	403,3
4-71		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	453,3
4-72		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	452,3
4-73		4-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил}окси)метил)пиперидин-1-карбонитрил	442,3
4-74		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{2-[4-(трифторметил)фенил]этокси}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	492,3
4-75		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,3-оксазол-4-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	401,3
4-76		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	468,3
4-77		6-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил}окси)метил)пиридин-2-карбонитрил	436,3
4-78		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-{[3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]метокси}-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	472,3

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-79		((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	476,3
4-80		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{[1-(трифторметил)циклопентил]метокси}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	470,3
4-81		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{[4-(трифторметил)фенил]метокси}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	478,3
4-82		6-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-9-ил]окси}метил)пиридин-3-карбонитрил	436,3
4-83		(2 <i>R</i> )-3-{{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-9-ил]окси}пропан-1,2-диол	394,3
4-84		2-{{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-9-ил]окси}- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -(2,2,2-трифторэтил)ацетамид	473,2
4-85		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-метансульфонилпропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	440,2
4-86		1-{{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-9-ил]окси}- <i>N,N</i> -диметилметансульфонамид	441,3
4-87		3-{{[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-9-ил]окси}-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он	485,2
4-88		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(циклопропилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	374,3
4-89		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-гидроксипропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохиолин-2-ол	378,3

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-90		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-этилциклопропил]метокси}-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	402,3
4-91		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>R</i> )-2-метоксипропокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	392,3
4-92		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2 <i>S</i> )-2-метоксипропокси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	392,3
4-93		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-этил-2-гидроксипропокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	420,3
4-94		1-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)циклопропил метансульфонат	468,3
4-95		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2,4-оксадиазол-5-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	402,3
4-96		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-метансульфонилциклопропил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	452,3
4-97		4-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)-1λ <sup>6</sup> -тиан-1,1-дион	466,3
4-98		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидроксиэтокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	364,3
4-99		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{{4-(трифторметил)циклогексил]окси}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	470,3
4-100		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2-фторциклопентил)окси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	405,3

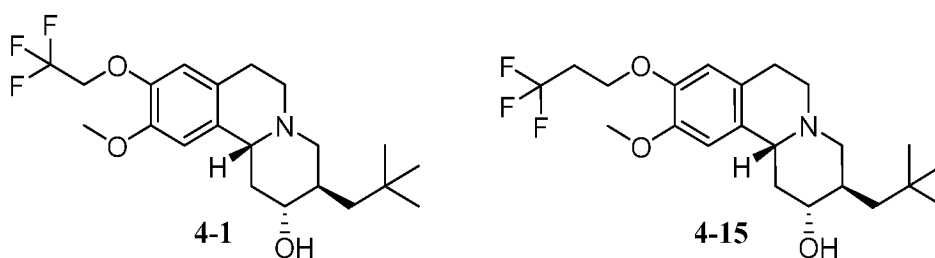
№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-101		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[(3,3-дифторциклопентил)окси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	424,3
4-102		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[(4-диформетансульфонилфенил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	524,2
4-103		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(3-хлор-3,3-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	431,2
4-104		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	389,3
4-105		2-(2-{{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил}окси)этокси)пропаннитрил	417,3
4-106		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-({3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил} метокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	418,3
4-107		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пиридин-3-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	411,3
4-108		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пиримидин-2-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	412,3
4-109		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2-оксазол-5-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	401,3
4-110		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-(1 <i>H</i> -имидазол-2-илметокси)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	400,3
4-111		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1 <i>H</i> -1,2,3,4-тетразол-5-илметокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	402,3

№ соед.	-R <sup>1</sup>	Химическое наименование	Набл. ион (m/z)
4-112		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>R</i> )-2-гидрокси-3-метоксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	407,3
4-113		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-гидрокси-3-(морфолин-4-ил)пропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	462,3
4-114		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2 <i>S</i> )-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	378,3
4-115		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(5,5,5-трифторпентил)окси]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	444,4
4-116		3-({[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)бензонитрил	435,3
4-117		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-(4-фторфенил)этокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	442,3
4-118		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	392,3
4-119		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-(циклобутилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	388,4
4-120		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(4,4,4-трифторбутокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	430,3
4-121		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол	410,3

Сводная информация о характерных физических свойствах **Соединения 4-1**, полученного в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе, представлена в **Таблице 11** и **Таблице 12**, а сводная информация о характерных

физических свойствах **Соединения 4-15**, полученного в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе, представлена в **Таблице 13** и **Таблице 14**.

**Пример 6: Анализ (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 4-1) и (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 4-15) методами порошковой рентгеновской дифрактометрии (PXRD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA)**



#### **Порошковая рентгеновская дифрактометрия (PXRD)**

Анализ методом порошковой рентгеновской дифрактометрии (PXRD) проводили на порошковом рентгеновском дифрактометре Rigaku Miniflex 600 сер. № BD66000190-01. Для анализа в держатель образцов с нулевым фоном добавляли приблизительно 0,5-1 мг образца. Порошок мягко придавливали куском бумаги для взвешивания, и помещали держатель образцов в устройство для смены образцов. Параметры при прогоне образца: Счетчик-детектор: Miniflex; Фильтр K $\alpha$  ( $\times 2$ ); Ось сканирования: тета/2-тета, Режим: непрерывный; Начальный угол ( $^{\circ}$ ): 2,0; Конечный угол ( $^{\circ}$ ): 45,0; Шаг ( $^{\circ}$ ): 0,020; Скорость ( $^{\circ}$ /мин): 10,0; Вращение: да; Напряжение (кВ): 40; Ток (мА): 15. Приведенные значения  $2\theta$  могут варьировать по величине в большую или меньшую сторону на  $0,2^{\circ}$  (т. е.,  $\pm 0,2^{\circ}$ ).

Следует понимать, что интенсивности пиков могут варьировать от одной дифрактограммы к другой для одной и той же кристаллической формы, что обусловлено целым рядом факторов, известных специалистам в данной области техники, таких как эффекты предпочтительной ориентации, методика подготовки, методика установки образца, используемый прибор, чистота образца, и т. д. Специалистам в данной области техники следует понимать, что несмотря на различия в интенсивностях пиков, конкретная кристаллическая форма может быть установлена по ее характеристическому(им) пику(ам).

#### **Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и термогравиметрический анализ (TGA)**

Анализ методами DSC и TGA проводили на калориметре TA Instruments Discovery 2500 сер. № 2500-00547 (DSC) и Discovery 5500 сер. № 5500-0126 (TGA). Для анализа

методом DSC получали и регистрировали массу тигеля Tzero и крышки Tzero. Вещество в количестве ~1-3 мг взвешивали в тигеле Tzero и прижимали крышку Tzero пинцетом. Тигель переносили в автоматический пробоотборник для DSC для анализа. Способ анализа заключался в быстром линейном повышении температуры со скоростью 10 °С/мин до 275 °С. Тигель сравнения подготавливали по той же методике, без вещества.

Для анализа методом TGA стандартный алюминиевый тигель для образцов помещали в платиновый тигель для TGA, и проводили взвешивание тары на приборе. В стандартный алюминиевый тигель добавляли приблизительно 1-5 мг вещества и проводили анализ со скоростью 10 °С/мин до достижения ~400 °С. Для анализа методами TGA и DSC температурные характеристики, приведенные в настоящем документе, могут варьировать по величине в большую или меньшую сторону на 3 °С (т. е., ± 3 °С).

В **Таблице 11** представлены выбранные положения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы (PXRD) при  $2\theta$  и данные анализа методами DSC и TGA для кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-1**).

<b>Таблица 11</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-Диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол ( <b>Соединение 4-1</b> )
PXRD	<b>Фиг. 2:</b> Пики при $10,2 \pm 0,2^\circ$ , $11,7 \pm 0,2^\circ$ , $15,2 \pm 0,2^\circ$ и $17,0 \pm 0,2^\circ$ $2\theta$
DSC	<b>Фиг. 3:</b> Кажущаяся температура разложения: приблизительно 154,7 °С
TGA	<b>Фиг. 3:</b> Убыль массы (%): приблизительно 4,0 %

В **Таблице 12** представлены положения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы (PXRD) при  $2\theta$  для кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-1**).

**Таблица 12**

Угол $2\theta$ (2-тета)	Высота (имп/с)
$6,6 \pm 0,2^\circ$	2546 (146)
$10,2 \pm 0,2^\circ$	17569 (383)
$11,7 \pm 0,2^\circ$	6874 (239)
$13,2 \pm 0,2^\circ$	3069 (160)
$13,9 \pm 0,2^\circ$	2883 (155)

<b>Угол <math>2\theta</math> (2-тета)</b>	<b>Высота (имп/с)</b>
14,1 ± 0,2°	5957 (223)
15,2 ± 0,2°	8497 (266)
16,4 ± 0,2°	1461 (110)
17,0 ± 0,2°	10114 (290)
19,1 ± 0,2°	15522 (360)
19,5 ± 0,2°	5227 (209)
19,7 ± 0,2°	4430 (192)
20,6 ± 0,2°	1622 (116)
21,6 ± 0,2°	14740 (350)
21,9 ± 0,2°	9609 (283)
22,8 ± 0,2°	13213 (332)
23,7 ± 0,2°	3139 (162)
24,0 ± 0,2°	8568 (267)
25,4 ± 0,2°	2646 (148)
25,6 ± 0,2°	5154 (207)
27,2 ± 0,2°	7410 (248)
27,6 ± 0,2°	6166 (227)
27,9 ± 0,2°	1120 (97)
29,8 ± 0,2°	1596 (115)
30,3 ± 0,2°	642 (73)
31,2 ± 0,2°	1408 (108)
31,9 ± 0,2°	1120 (97)
32,3 ± 0,2°	1013 (92)
34,0 ± 0,2°	380 (56)
34,9 ± 0,2°	1948 (127)
35,4 ± 0,2°	750 (79)
35,8 ± 0,2°	617 (72)
37,6 ± 0,2°	431 (60)
39,3 ± 0,2°	566 (69)
40,2 ± 0,2°	251 (46)
41,2 ± 0,2°	1987 (129)
41,6 ± 0,2°	1642 (117)
42,0 ± 0,2°	550 (68)



Угол $2\theta$ (2-тета)	Высота (имп/с)
$43,1 \pm 0,2^\circ$	1155 (98)
$44,4 \pm 0,2^\circ$	507 (65)

В **Таблице 13** представлены выбранные положения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы (PXRD) при  $2\theta$  и данные анализа методами DSC и TGA для кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-15**).

<b>Таблица 13</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i> )-3-(2,2-Диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>bH</i> -пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол ( <b>Соединение 4-15</b> )
PXRD	<b>Фиг. 4:</b> Пики при $11,4 \pm 0,2^\circ$ , $14,1 \pm 0,2^\circ$ , $15,7 \pm 0,2^\circ$ и $18,9 \pm 0,2^\circ$ $2\theta$
DSC	<b>Фиг. 5:</b> Кажущаяся температура разложения: приблизительно $146,2^\circ\text{C}$ и приблизительно $153,4^\circ\text{C}$
TGA	<b>Фиг. 5:</b> Убыль массы (%): приблизительно 0,17 %

В **Таблице 14** представлены положения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы (PXRD) при  $2\theta$  для кристаллической формы I свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (**Соединение 4-15**).

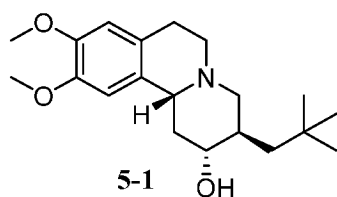
**Таблица 14**

Угол $2\theta$ (2-тета)	Высота (имп/с)
$5,6 \pm 0,2^\circ$	1248 (102)
$6,7 \pm 0,2^\circ$	1744 (121)
$7,1 \pm 0,2^\circ$	1151 (98)
$8,4 \pm 0,2^\circ$	2630 (148)
$9,2 \pm 0,2^\circ$	5583 (216)
$10,6 \pm 0,2^\circ$	8271 (263)
$11,4 \pm 0,2^\circ$	13856 (340)
$12,3 \pm 0,2^\circ$	1809 (123)
$12,8 \pm 0,2^\circ$	1234 (101)
$13,3 \pm 0,2^\circ$	4742 (199)

<b>Угол <math>2\theta</math> (2-тета)</b>	<b>Высота (имп/с)</b>
14,1 ± 0,2°	12229 (319)
14,6 ± 0,2°	489 (64)
15,7 ± 0,2°	24533 (452)
16,0 ± 0,2°	4993 (204)
16,9 ± 0,2°	8830 (271)
17,3 ± 0,2°	2584 (147)
17,6 ± 0,2°	8835 (271)
17,9 ± 0,2°	8446 (265)
18,5 ± 0,2°	5690 (218)
18,9 ± 0,2°	16374 (369)
19,6 ± 0,2°	11400 (308)
20,1 ± 0,2°	13479 (335)
20,4 ± 0,2°	6903 (240)
21,2 ± 0,2°	10829 (300)
21,9 ± 0,2°	6742 (237)
22,4 ± 0,2°	1919 (126)
22,9 ± 0,2°	15091 (355)
23,1 ± 0,2°	19640 (405)
23,7 ± 0,2°	3951 (181)
24,6 ± 0,2°	3618 (174)
24,9 ± 0,2°	3464 (170)
25,2 ± 0,2°	957 (89)
26.1 ± 0.2°	2206 (136)
27.1 ± 0.2°	6631 (235)
27.9 ± 0.2°	3317 (166)
28.4 ± 0.2°	2722 (151)
29.9 ± 0.2°	3566 (172)
30.9 ± 0.2°	794 (81)
31.7 ± 0.2°	2852 (154)
32.6 ± 0.2°	1383 (107)
33.1 ± 0.2°	1610 (116)
33.8 ± 0.2°	558 (68)
34.3 ± 0.2°	1942 (127)

Угол $2\theta$ (2-тета)	Высота (имп/с)
$35.2 \pm 0.2^\circ$	418 (59)
$36.6 \pm 0.2^\circ$	1069 (94)
$37.1 \pm 0.2^\circ$	921 (88)
$37.7 \pm 0.2^\circ$	481 (63)
$38.4 \pm 0.2^\circ$	1013 (92)
$40.0 \pm 0.2^\circ$	675 (75)
$40.3 \pm 0.2^\circ$	989 (91)
$41.0 \pm 0.2^\circ$	563 (68)
$42.1 \pm 0.2^\circ$	854 (84)
$44.2 \pm 0.2^\circ$	1678 (118)

**Пример 7: Получение (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 5-1), см. Фиг. 13.**



**Стадия 1: Синтез (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 5-А (3*R*,11*bR*))**

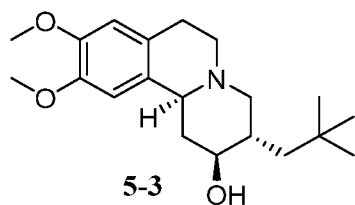
К раствору (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 2-В (3*R*,11*bR*), 95 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1,5 мл) добавляли карбонат цезия (0,19 г, 0,60 ммоль, 2,0 экв.), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение 10 мин. Затем, добавляли диметилсульфат (17 мкл, 0,18 ммоль, 0,6 экв.), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение 1 ч. Дополнительно добавляли 0,1 экв. диметилсульфата, и перемешивали смесь дополнительно в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество повторно растворяли в DCM, гасили добавлением 1*M* водн. NaOH и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонку с силикагелем (12 г) с использованием DCM, и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc (0-40% в течение 25 мин) в гексанах с получением (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-

1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 5-А (3*R*,11*bR*), 75 мг, 0,23 ммоль, 77%).

**Стадия 2: Синтез (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 5-1).**

К раствору (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 5-А (3*R*,11*bR*), 33 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (0,6 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли боргидрид натрия (7,4 мг, 0,20 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM, трижды промывали нас. водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, и дополнительно экстрагировали водный слой DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердого вещества и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонку с силикагелем (12 г) с использованием DCM, и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc (0-60%) в гексанах в течение 15 мин с получением (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 5-1, 20 мг, 0,06 ммоль, 60%) в виде белого твердого вещества. Растворили 10 мг в MeOH (1 мл) и подвергали дополнительной очистке методом препаративной HPLC. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,72 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 1H), 3,01 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,95 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Гц, 1H), 2,91 – 2,82 (m, 2H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 1,93 (t, *J* = 11,4 Гц, 1H), 1,70 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,25 (q, *J* = 12,8 Гц, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,81 (dd, *J* = 13,6, 7,6 Гц, 1H). Наблюдаемое (Набл.) соотношение *m/z* для иона Соединения 5-1 составило 334,2.

**Пример 8: Получение (2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 5-3), см. Фиг. 13.**



**Стадия 1: Синтез (3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 5-А (3*S*,11*bS*))**

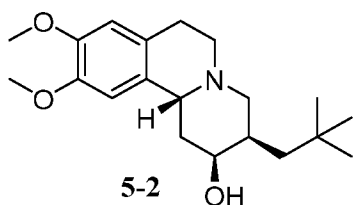
Соединение 5-А (3*S*,11*bS*) получали в соответствии с той же методикой, что и использованная для получения Соединения 5-А (3*R*,11*bR*) (см. Пример 7, стадия 1), с

использованием Соединения 2-В (3*S*,11*bS*) вместо Соединения 2-В (3*R*,11*bR*), см. Фиг. 13.

**Стадия 2: Синтез (2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 5-3)**

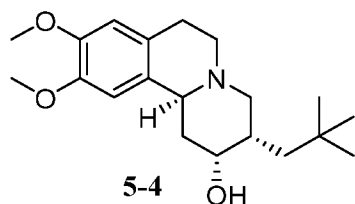
Соединение 5-3 получали в соответствии с той же методикой, что и использованная для получения Соединения 5-1 (см. Пример 7, стадия 2), с использованием Соединения 5-А (3*S*,11*bS*) вместо Соединения 5-А (3*R*,11*bR*). Наблюдаемое (Набл.) соотношение *m/z* для иона Соединения 5-3 составило 334,2.

**Пример 9: Получение (2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 5-2), см. Фиг. 14.**



Раствор (3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-она (Соединение 5-А (3*R*,11*bR*), 27 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в THF (0,6 мл) получали и охлаждали до 0 °С. Затем, по каплям добавляли три-*втор*-бутилборгидрид лития (1М THF, 0,16 мл, 0,16 ммоль, 2,0 экв.). Избыток реагента гасили добавлением воды. Полученную водную смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали в условиях вакуума. Наносили на колонку с силикагелем (4 г) с использованием DCM, и проводили прогон с возрастающим градиентом EtOAc в гексанах с получением (2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола (Соединение 5-2, 17 мг, 0,05 ммоль, 63%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (м. д.) 6,64 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 3,84 – 3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,38 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 3H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,84 (dd, *J* = 14,2, 4,6 Гц, 1H). Наблюдаемое (Набл.) соотношение *m/z* для иона Соединения 5-2 составило 334,2.

**Пример 10: Получение (2R,3S,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (Соединение 5-4), см. Фиг. 14.**



(2R,3S,11bS)-3-(2,2-Диметилпропил)-9,10-диметокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (Соединение 5-4) получали в соответствии с той же методикой, что и использованная для получения Соединения 5-2 (см. Пример 9), с использованием Соединения 5-А (3S,11bS) вместо Соединения 5-А (3R,11bR). Наблюдаемое (Набл.) соотношение m/z для иона Соединения 5-4 составило 334,2.

**Пример 11: Способы определения VMAT2-ингибирующей активности соединения**

Ниже представлены примеры методик определения способности соединения ингибировать VMAT2. Методика была основана на описанной ранее методике (см., например, Near, (1986), Mol. Pharmacol. 30: 252-57; Teng, *et al.*, J. Neurochem. 71, 258-65, 1998). Гомогенаты из тромбоцитов человека получали путем гомогенизации, а затем промывали центрифугированием, как описано ранее (см., например, Hoare *et al.*, (2003) Peptides 24:1881-97).

Значения  $K_i$  VMAT2 человека для соединений, перечисленных в **Таблице 15А** и **Таблице 15В**, определяли с использованием следующих методик. Серии разбавлений соединений в DMSO приготавливали либо вручную из порошкового соединения или из маточных растворов в DMSO путем серийного разбавления на Vantage (Hamilton) или прямого разбавления на Echo 655 (Beckman). В общем объеме 0,145 – 0,150 мл в 96-луночных планшетах с низкой степенью связывания (Corning #3605), на гомогенате тромбоцитов человека (30 мкг мембранного белка на лунку) в VMAT2-связывающем буфере (забуференный фосфатом солевой раствор по Дульбекко, 1 мМ EDTA, pH 7,4) проводили сравнительный анализ двенадцати концентраций тестируемого вещества относительно 10 нМ  $^3\text{H}$ -дигидротетрабеназина (American Radiolabeled Chemicals). После инкубирования в течение 90 минут при 25 °С, связанный радиолиганд собирали путем быстрого фильтрования на фильтрах из стекловолокна GF/B или GF/C, предварительно обработанных 0,1% полиэтиленимином, с использованием Unifilter-96 Harvester (PerkinElmer) или Microlab Star (Hamilton). После сбора фильтровальные планшеты промывали 0,8 мл VMAT2-связывающего буфера, и определяли количество связанного

радиолиганда сцинтилляционным методом с использованием Topcount NXT или Microplate Counter Microbeta (PerkinElmer). Данные, полученные из концентрационных кривых по 12 точкам, анализировали для расчета значения  $IC_{50}$  с применением алгоритма четырех-параметрической логистической регрессии, где максимальное значение принимали за 100, и минимальное значение принимали за 0. Значение  $K_i$  для каждого соединения рассчитывали с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа, используя значение  $K_d$ , равное 2,5 нМ или 4,06 нМ для  $^3H$ -дигидротетрабенезина в зависимости от партии тромбоцитов и радиолиганда, использованных в каждом эксперименте.

Значения  $K_i$  (нМ) для соединения представлены в **Таблице 15А** и **Таблице 15В**.

**Таблица 15А**

№ соед.	VMAT2 $K_i$ (нМ)
4-1	2,4
4-2	467
4-3	152
4-4	170
4-5	135
4-6	860
4-7	539
4-8	597
4-9	277
4-10	15
4-11	14
4-12	3,4
4-13	2,2
4-14	2,6
4-15	1,1
4-16	22
4-17	1,1
4-18	5,5
4-19	8,1
4-20	336

№ соед.	VMAT2 $K_i$ (нМ)
4-21	28
4-22	14
4-23	0,41
4-24	35
4-25	5,5
4-26	14
4-27	1,0
4-28	0,48
4-29	83
4-30	12
4-31	1,6
4-32	0,59
4-33	> 10000
4-34	> 10000
4-35	> 10000
4-36	51
4-37	> 10000
4-38	3,7
4-39	12
4-40	1,4

№ соед.	VMAT2 $K_i$ (нМ)
4-41	238
4-42	35
4-43	4,8
4-44	2,4
4-45	7,3
4-46	25
4-47	15
4-48	313
4-49	20
4-50	1,4
4-51	9,4
4-52	2,5
4-53	12
4-54	12
4-55	4,8
5-1	6,6
5-2	50
5-3	700
5-4	> 10000

**Таблица 15В**

№ соедин.	VMAT2 K <sub>i</sub> (нМ)
4-56	0,52
4-57	0,93
4-58	1,1
4-59	1,5
4-60	3,1
4-61	3,5
4-62	3,7
4-63	4,2
4-64	5,5
4-65	8,7
4-66	10
4-67	14
4-68	29
4-69	32
4-70	36
4-71	37
4-72	51
4-73	51
4-74	65
4-75	76
4-76	82
4-77	85

№ соедин.	VMAT2 K <sub>i</sub> (нМ)
4-78	92
4-79	99
4-80	133
4-81	177
4-82	198
4-83	207
4-84	272
4-85	276
4-86	287
4-87	650
4-88	0,68
4-89	140
4-90	0,29
4-91	28
4-92	51
4-93	281
4-94	387
4-95	> 10000
4-96	> 10000
4-97	> 10000
4-98	н.т.
4-99	н.т.

№ соедин.	VMAT2 K <sub>i</sub> (нМ)
4-100	NT
4-101	н.т.
4-102	н.т.
4-103	н.т.
4-104	н.т.
4-105	н.т.
4-106	н.т.
4-107	н.т.
4-108	н.т.
4-109	н.т.
4-110	н.т.
4-111	н.т.
4-112	н.т.
4-113	н.т.
4-114	70
4-115	6,1
4-116	56
4-117	2,2
4-118	13
4-119	0,29
4-120	1,5
4-121	0,82

н.т. = не тестировали

На **Фиг. 15 – Фиг. 21** приведены значения K<sub>i</sub> VMAT2 (нМ) для типичных соединений формулы (I) и соединений сравнения. Значения VMAT2 K<sub>i</sub> определяли в соответствии с **Примером 11**. Соединения сравнения получали, как описано в международной публикации WO 2018/195121 A1, которая включена во всей ее полноте в настоящий документ посредством вспышки. Типичные соединения формулы (I) являются более эффективными, чем соединения сравнения, исходя из значений VMAT2 K<sub>i</sub> (например в 4,1 – 20,9 раз).



### **Пример 12: Индуцированное ингибитором VMAT2 восстановление сниженной двигательной активности в варианте «открытое поле»**

Эффект ингибиторов VMAT2 на истощение дофамина измеряли путем анализа двигательной активности (LMA). После предварительной обработки в течение 60 или 120 минут самцов крыс линии Sprague-Dawley (200-250 г) помещают в прозрачную клетку, окруженную фотоэлементами-детекторами (San Diego Instruments). Локомоторную активность крыс обнаруживали по разрывам лучей фотоэлементов, и определяли активность как число разрывов лучей за 30 мин. Данные анализировали методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA; SigmaStat версия 3.0.1, SPSS, Чикаго, Иллинойс) с последующим ретроспективным анализом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса применительно к значимости. Значения ED<sub>50</sub> рассчитывали для **Соединения 4-1** (0,24 мг/кг, см. **Фиг. 22**), **Соединения 4-15** (0,18 мг/кг, см. **Фиг. 22**), **Соединения 4-27** (0,14 мг/кг, см. **Фиг. 23**), **Соединения 4-31** (0,31 мг/кг, см. **Фиг. 24**), **Соединения 4-50** (0,21 мг/кг, см. **Фиг. 23**) и **Соединения 4-55** (0,29 мг/кг, см. **Фиг. 23**).

### **Пример 13А: Анализ антипсихотической активности в тесте обусловленной реакции избегания**

Было показано, что тест обусловленной реакции избегания (CAR) является эффективной и надежной доклинической моделью для оценки антипсихотической активности соединений. В парадигме CAR крысу обучают в двухкамерной челночной камере отвечать на условный раздражитель (слуховой) отрицательным подкреплением. Если животное не может перейти в другую камеру при предъявлении слухового стимула, то к той стороне, где находится крыса, прилагают умеренное электроболевое раздражение лап. Крыса учится избегать умеренного электроболевого раздражения лап, путем перехода в другую камеру после подачи слухового сигнала, называемого обусловленной реакцией избегания. Переход в другую камеру во время электроболевого раздражения лап называется побегом. Если крыса не может перейти в другую камеру даже после электроболевого раздражения лап, то считается, что крыса не осуществила побег. В многочисленных исследованиях было показано, что типичные и атипичные антипсихотические лекарственные средства избирательно супрессируют CAR, что делает этот тест идеальным методом анализа для скрининга потенциальных антипсихотических соединений (см., например, Wadenberg *et al.*, *Biobehav. Rev.* (1999) 23: 851-62).

Самцов крыс линии Wistar обучали каждый день в течение 3-4 недель. В курсе обучения крыс помещали в двухходовую челночную камеру для анализа CAR, после чего наступал период обучения из 20 испытаний. Испытание состояло из 10-секундного воспроизведения белого шума 80 дБ, за которым следовал скремблированное

электроболевое раздражение лап током 0,6 мА длительностью до 20 секунд. Интервал между испытаниями составлял 20 – 60 секунд. Крыса учится избегать электроболевого раздражения лап, перемещаясь из одного отделения в другое, когда присутствует условный раздражитель (обусловленная реакция избегания). Крыса считается достаточно обученной, если она избегала электроболевого раздражения лап при предъявлении условного раздражителя по меньшей мере в 19 из 20 испытаний. Крысы, которые не соответствовали указанным критериям, не использовали.

В день испытания обученных животных подвергали акклиматизации в комнате для проведения испытания в течение 30 минут до испытания. Затем им дозированно вводили соединение и помещали в двухходовую челночную камеру для анализа CAR. В тесте каждая крыса проходила 20 испытаний. В каждом испытании подавали условный раздражитель (10-секундное воспроизведение белого шума 80 дБ), после чего следовало электроболевое раздражение лап (скремблированное электроболевое раздражение лап током 0,6 мА длительностью до 20 секунд). Если животное перемещалось в другую камеру при воспроизведении условного раздражителя, то это расценивали как обусловленную реакцию избегания. Если оно перемещалось при электроболовом раздражении лап, то это расценивали как побег. Если оно не двигалось при электроболовом раздражении лап, то это расценивали как неудачный побег. Антипсихотическая эффективность проявляется в увеличении числа побегов. Данные анализируют методом дисперсионного анализа (ANCOVA), при необходимости с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Бонферрони. Эффект считают значимым, если  $p < 0,05$ . Выбросы, определяемые как значения на два стандартных отклонения выше или ниже среднего значения, обнаруживают и удаляют из всего анализа.

### **Пример 13В: Анализ антипсихотической активности в тесте обусловленной реакции избегания (CAR)**

#### **Материалы и методы**

**Животные:** В данном исследовании использовали взрослых самцов крыс линии Wistar, полученных от Envigo (Indianapolis, IN). Крыс получали с массой приблизительно 150 г, присваивали им уникальные идентификационные номера и делили на группы по 2-3 крысы на клетку в клетках с вентиляцией. Перед началом исследования всех крыс обследовали, приучали и взвешивали с целью убедиться в нормальном здоровье и пригодности. В процессе исследования поддерживали светотемновой цикл 12/12. Поддерживали комнатную температуру от 20 °C до 23 °C с относительной влажностью приблизительно 50%. В процессе исследования корм и воду предоставляли *ad libitum*. Все тестирования проводили в процессе нахождения крыс в световом цикле.

## **Технология составления соединений**

**Соединение 4-1** (0,03, 0,1, 0,3 и 1 мг/кг) включали в состав с 0,25% метилцеллюлозы и вводили перорально в объемной дозе 3 мг/кг за 120 минут до начала теста.

**Соединение 4-15** (0,03, 0,1, 0,3 и 1 мг/кг) включали в состав с 0,25% метилцеллюлозы и вводили перорально в объемной дозе 3 мг/кг за 120 минут до начала теста.

## **Поведенческое тестирование – обусловленная реакция избегания**

Было показано, что тест обусловленной реакции избегания (CAR) является очень надежной моделью на животных для скрининга антипсихотических лекарственных средств (см. Wadenberg & Hicks, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, (1999) 23:851–862). В парадигме CAR животное обучают отвечать на условный раздражитель (слуховой и визуальный) отрицательным подкреплением (электроболевое раздражение лап). В многочисленных исследованиях было показано, что типичные и атипичные антипсихотические лекарственные средства избирательно супрессируют CAR, что делает этот тест идеальным методом анализа для скрининга потенциальных антипсихотических соединений (Wadenberg & Hicks, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, (1999) 23:851–862).

Крыс помещали в двухходовую челночную камеру для анализа CAR, и наступал период обучения из 20 испытаний. Испытание состояло из 10-секундного воспроизведения белого шума 80 дБ, за которым следовало скремблированное электроболевое раздражение лап током 0,6 мА длительностью до 20 секунд. Интервал между испытаниями составлял 20 – 60 секунд. Крыса училась избегать электроболевого раздражения лап, перемещаясь из одного отделения в другое, когда присутствовал раздражитель. Если она могла сделать этого, она получала электроболевое раздражение лап, в процессе чего она чаще всего пересекала отделения с целью избежать электроболевого раздражения лап. В завершение, если крыса не могла покинуть отделение, она переносила полностью 20-секундное электроболевое раздражение лап. Из данного исследования собирали следующие данные:

**Реакция избегания:** Если крыса перемещаясь из одного отделения в другое в процессе воспроизведения наводящего стимула (CS). Сниженная реакция избегания представляет собой типичный признак эффективной дозы антипсихотического средства.

**Неудачный побег:** Если крыса не могла переместиться в другое отделение в процессе 20-секундного электроболевого раздражения лап.

## **Анализ данных**

Данные реакции избегания выражали в виде числа реакций избегания, а также в виде выраженных в процентах реакций избегания относительно трех исходных реакций до

тестирования лекарственного средства. Неудачные побеги выражали в виде общего числа неудач в процессе курса тестирования.

Массу тела и данные по реакции избегания анализировали методом дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Даннетта, при необходимости. Неудачные побеги анализировали методом непараметрического анализа по Крускалу-Уоллесу, при необходимости с последующим апостериорным сравнением по Данну. Данные представляли как среднее значение  $\pm$  SEM. Эффект считался статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

Значение ED<sub>50</sub> рассчитывали для **Соединения 4-1** (0,55 мг/кг). Значение ED<sub>50</sub> (мг/кг) также рассчитывали для **Соединения 4-15** (0,44 мг/кг). Кроме того, крыс, обработанных **Соединением 4-1** или **Соединением 4-15**, наблюдали с целью обнаружить восстановление реакции избегания без значительного увеличения неудачных побегов для дозы 0,3 мг/кг.

#### **Пример 14: Способ определения стабильности соединений в микросомах печени человека**

Тестируемое соединение (0,5 мкМ) инкубировали с объединенными микросомами печени, полученными от людей разного пола (общее содержание белка 0,5 мг/мл) при 37 °C в присутствии генерирующей NADPH системы, содержащей 50 мМ, pH 7,4 калий-фосфатный буфер, 3 мМ хлорид магния, 1 мМ EDTA, 1 мМ NADP, 5 мМ глюкоза-6-фосфат и 1 Ед/мл глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. Все концентрации представлены относительно конечного инкубируемого объема, равного 125 мкл. Инкубирование проводили при 37 °C в течение 0, 5, 10, 20, 40 и 60 минут на водяной бане и останавливали путем быстрого смешивания с 150 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Выпавшие в осадок белки удаляли путем центрифугирования перед LC-MS/MS анализом. Аликвоты полученных фракций надосадочной жидкости анализировали методом LC-MS/MS, отслеживая убыль исходного соединения. Полученные соотношения площади пикой относительно времени аппроксимировали методом нелинейной регрессии с использованием научного программного обеспечения для аппроксимации кривых XLfit (IDBS Ltd., Surrey, UK) и рассчитывали по наклону кривых время полувыведения ( $t_{1/2}$ , мин). Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием способа, описанного Obach *et al.* (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 283: 46.58). Вкратце, значения истинного клиренса рассчитывали на основании данных времени полувыведения, а затем пересчитывали для получения значения клиренса, наблюдаемого для животного целиком (см. **Таблицу 16** (человек)). Дополнительно рассчитанные значения включали в себя расчетный коэффициент очищения и расчетную максимальную биодоступность.

Для очень стабильных соединений время полужизни *in vitro* рассчитывали с использованием метода с НЛМ с указанием максимума через 420 минут. Соответственно, для указанных стабильных соединений значение времени полужизни *in vitro* составляло по меньшей мере 420 минут, но могло быть больше. Кроме того, для указанных стабильных соединений расчетный общий клиренс и пересчитанный истинный клиренс составляли по меньшей мере 2,59 и 2,97, соответственно, но могли быть ниже, и расчетная максимальная биодоступность (%F) составляла по меньшей мере 87, но могла быть выше.

**Таблица 16 (микросомы печени человека (НЛМ))**

№ соед.	Время полувыведения из НЛМ ( $t_{1/2}$ , мин)	Расчетный общий клиренс из НЛМ (мл/мин/кг)	Пересчитанный истинный клиренс из НЛМ (мл/мин/кг)	Расчетная максимальная биодоступность (%F)
4-1	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-9	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-10	342	3,09	3,65	85
4-11	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-12	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-13	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-14	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-15	308	3,37	4,05	83
4-16	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-17	38	12,44	32,9	38
4-18	155	5,74	8,05	71
4-19	88	8,3	14,18	59
4-22	130	6,49	9,6	68
4-23	21	14,9	58,49	25
4-24	117	6,97	10,7	65
4-25	109	7,26	11,41	64
4-26	88	8,32	14,24	58
4-27	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-28	39	12,28	31,79	39
4-29	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-30	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-31	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-32	19	15,38	66,53	23
4-36	93	8,02	13,39	60

№ соед.	Время полувыведения из НЛМ ( $t_{1/2}$ , мин)	Расчетный общий клиренс из НЛМ (мл/мин/кг)	Пересчитанный истинный клиренс из НЛМ (мл/мин/кг)	Расчетная максимальная биодоступность (%F)
4-38	58	10,35	21,46	48
4-40	52	10,88	23,86	46
4-41	28	13,87	45,21	31
4-42	51	10,98	24,33	45
4-43	18	15,5	68,8	23
4-44	46	11,47	26,9	43
4-45	129	6,53	9,7	67
4-46	28	13,86	45,1	31
4-47	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-49	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-50	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-51	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-52	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-53	146	6	8,57	70
4-54	164	5,5	7,59	73
4-55	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-56	10	17,16	120,93	14
4-57	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-58	208	4,61	5,99	77
4-59	50	11,08	24,82	45
4-60	37	12,58	33,93	37
4-61	30	13,55	42,02	32
4-62	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-63	29	13,58	42,33	32
4-64	33	13,1	37,96	35
4-65	227	4,31	5,5	78
4-66	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-67	≥ 420	≤ 2,59	≤ 2,97	≥ 87
4-68	196	4,83	6,37	76
4-69	80	8,74	15,51	56
4-70	110	7,25	11,37	64
4-71	33	13,15	38,38	34
4-72	80	8,77	15,62	56

№ соед.	Время полувыведения из НЛМ ( $t_{1/2}$ , мин)	Расчетный общий клиренс из НЛМ (мл/мин/кг)	Пересчитанный истинный клиренс из НЛМ (мл/мин/кг)	Расчетная максимальная биодоступность (%F)
4-73	119	6,88	10,48	66
4-74	36	12,68	34,62	37
4-75	104	7,48	11,94	63
4-76	$\geq 420$	$\leq 2,59$	$\leq 2,97$	$\geq 87$
4-77	156	5,72	8,01	71
4-78	195	4,86	6,41	76
4-79	212	4,54	5,88	77
4-88	44	11,68	28,05	42
4-90	8	17,72	155,72	11
4-91	63	9,92	19,7	50
4-92	49	11,2	25,46	44
4-114	$\geq 420$	$\leq 2,59$	$\leq 2,97$	$\geq 87$
4-115	133	6,39	9,38	68
4-116	57	10,44	21,84	48
4-117	11	16,98	112,26	15
4-118	189	4,96	6,6	75
4-119	9	17,4	133,88	13,00
4-120	$\geq 420$	$\leq 2,59$	$\leq 2,97$	$\geq 87$
4-121	280	3,64	4,46	82
5-1	80	8,77	15,63	56
5-2	38	12,39	32,56	38

Различные описанные выше варианты осуществления могут быть объединены с получением дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации заявок на выдачу патента США, заявки на выдачу патента США, зарубежные патенты, зарубежные заявки на выдачу патента и непатентные публикации, на которые приводится ссылка в настоящем раскрытии и/или перечисленные в информационном листе заявки, включены во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки. При необходимости, для использования концепций различных патентов, заявок и публикаций с целью обеспечения других дополнительных вариантов осуществления, аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы.

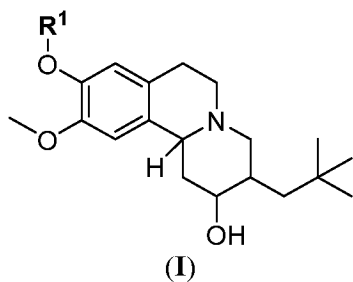
В свете приведенного выше подробного раскрытия в вариантах осуществления могут быть внесены эти и другие изменения. В общем, в представленной ниже формуле

изобретения используемые термины не должны истолковываться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, изложенными в раскрытии и формуле изобретения, а должны истолковываться как включающие в себя все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые дают право указанные пункты формулы изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничена настоящим раскрытием.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой  $R^{2A}$ ,  $-(CH_2)_m-R^{2B}$  или  $-(CH_2)_n-OR^{2C}$ ;

$R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ ;

каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_2$ - $C_4$ диалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ диалкилсульфамоила, галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкокси, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила, галоген $C_2$ - $C_4$ диалкиламино, 4-7-членного гетероцикла,  $-CN$ ,  $-OH$  и оксо;

$R^{2B}$  представляет собой арил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероцикл, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ;

каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонилокси,  $-CN$ ,  $-CH_2CN$ , галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила, галоген $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила, оксо и  $-OH$ ;

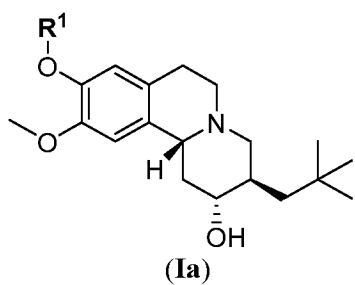
$R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ ;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой  $-CN$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$m$  равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

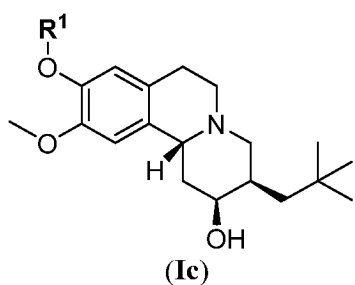
$n$  равен 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (Ia):



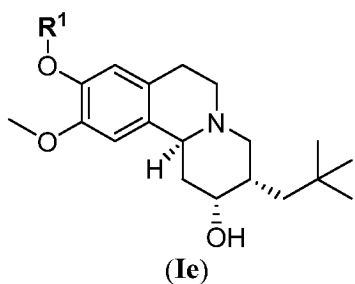
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (Ic):



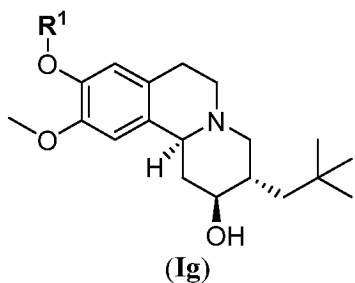
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (Ie):



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой (Ig):



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $R^{2A}$ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ .

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

9. Соединение по п. 7 или 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^A$  представляет собой галоген.

10. Соединение по любому из пп. 7 – 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^A$  представляет собой фтор.

11. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой проп-2-ен-1-ил, незамещенный или замещенный одним или несколькими метилами.

12. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил.

13. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой *n*-бутил, этил, 2-этилбутил, *n*-пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил, метил или *n*-пентил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ .

15. Соединение по п. 13 или 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_2$ - $C_4$ диалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ диалкилсульфамоила, галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкокси, галоген $C_2$ - $C_4$ диалкиламино, 4-7-членного гетероциклила, -CN, -ОН и оксо.

16. Соединение по любому из пп. 13 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из метокси, метиламино, метилсульфонила, диметиламино,  $N,N$ -диметилсульфамоила, хлора, фтора, трифторметокси, метил(2,2,2-трифторэтил)амино, метил(трифторметил)амино, морфолино, -CN, -ОН и оксо.

17. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой *n*-бутил, этил, 2-этилбутил, *n*-пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил, метил или *n*-пентил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_2$ - $C_4$ диалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ диалкилсульфамоила, галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкокси, галоген $C_2$ - $C_4$ диалкиламино, 4-7-членного гетероциклила, -CN, -ОН и оксо.

18. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтоксипропил), 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, ( $N,N$ -диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксипропил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, 5,5,5-трифторпентил или 4,4,4-трифторбутил.

19. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ .

21. Соединение по п. 19 или 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и галоген $C_1$ - $C_4$ алкила.

22. Соединение по любому из пп. 19 – 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и трифторметила.

23. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , независимо выбранными из группы, состоящей из фтора и трифторметила.

24. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил или 3,3-дифторциклопентил.

25. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой 4-7-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ .

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой азетидин-3-ил, оксетан-3-ил или пирролидин-3-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ .

27. Соединение по п. 25 или 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила и оксо.

**28.** Соединение по любому из пп. 25 – 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, 2,2,2-трифторэтила и оксо.

**29.** Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой азетидин-3-ил, оксетан-3-ил или пирролидин-3-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , независимо выбранными из группы, состоящей из метила, 2,2,2-трифторэтила и оксо.

**30.** Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил или 1-метилазетидин-3-ил.

**31.** Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил, *n*-бутил, этил, 2-этилбутил, *n*-пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил (изобутил), метил, *n*-пентил, циклобутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, азетидин-3-ил, оксетан-3-ил или пирролидин-3-ил; причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^A$ , независимо выбранными из группы, состоящей из метокси, метиламино, метилсульфонила, диметиламино, *N,N*-диметилсульфамоила, хлора, фтора, трифторметокси, метил(2,2,2-трифторэтил)амино, метил(трифторметил)амино, морфолино, -CN, -ОН, трифторметила, метила, 2,2,2-трифторэтила и оксо.

**32.** Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой метилаллил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксибутил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксибутил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтоксипропил, 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, (*N,N*-диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксибутил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил,

оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил, 1-метилазетидин-3-ил, 5,5,5-трифторпентил или 4,4,4-трифторбутил.

**33.** Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-R^{2B}$ .

**34.** Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 0.

**35.** Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 1.

**36.** Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 2.

**37.** Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 3.

**38.** Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 4.

**39.** Соединение по любому из пп. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ .

**40.** Соединение по п. 39, где  $R^{2B}$  представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ .

**41.** Соединение по п. 39 или 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила, галоген $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила и  $-CN$ .

42. Соединение по любому из пп. 39 – 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, трифторметила, (дифторметил)сульфонила и -CN.

43. Соединение по любому из пп. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$  независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, трифторметила, (дифторметил)сульфонила и -CN.

44. Соединение по любому из пп. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой фенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 4-(трифторметил)фенил, 4-((дифторметил)сульфонил)фенил или 3-цианофенил.

45. Соединение по любому из пп. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ .

46. Соединение по п. 45, где  $R^{2B}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклогексил, циклопентил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ .

47. Соединение по п. 45 или 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонила,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонилокси, -CN,  $-CH_2CN$ , галогена, галоген $C_1$ - $C_4$ алкила и -ОН.

48. Соединение по любому из пп. 45 – 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из этила, метилсульфонила, метилсульфонилокси, -CN,  $-CH_2CN$ , фтора, дифторметила, трифторметила и -ОН.

49. Соединение по п. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой циклобутил, циклопропил, циклогексил, циклопентил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ , независимо выбранными из группы, состоящей



из этила, метилсульфонил, метилсульфонилокси, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, фтора, дифторметила, трифторметила и -ОН.

**50.** Соединение по п. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1-гидроксициклобутил, циклопропил, 1-цианоциклопропил, 1-фторциклопропил, циклобутил, 1-цианоциклобутил, 1-(цианометил)циклопропил, 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 1-(дифторметил)циклопропил, 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил, 1-(трифторметил)циклопентил, 2-этилциклопропил, 1-((метилсульфонил)окси)циклопропил, 1-(метилсульфонил)циклопропил или 2,2-дифторциклопропил.

**51.** Соединение по любому из пп. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R<sup>2B</sup>** представляет собой 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими **R<sup>B</sup>**.

**52.** Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,3-оксазол-4-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-пиразол-5-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, пиразин-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил или тиазол-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими **R<sup>B</sup>**.

**53.** Соединение по п. 51 или 52 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый **R<sup>B</sup>** независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и -CN.

**54.** Соединение по любому из пп. 51 – 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый **R<sup>B</sup>** независимо выбран из группы, состоящей из метила и -CN.

**55.** Соединение по п. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R<sup>2B</sup>** представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,3-оксазол-4-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-пиразол-5-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, пиразин-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил или тиазол-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими **R<sup>B</sup>**, независимо выбранными из группы, состоящей из метила и -CN.

56. Соединение по п. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой имидазол-1-ил, 5-метил-1,3-оксазол-2-ил, 5-цианофуран-2-ил, изоксазол-3-ил, оксазол-4-ил, 6-цианопиридин-2-ил, 5-цианопиридин-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил, изоксазол-5-ил, 1*H*-имидазол-2-ил или 1*H*-тетразол-5-ил.

57. Соединение по любому из пп. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой 4-7-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ .

58. Соединение по п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой оксетан-3-ил, оксетан-2-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), пирролидин-1-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, азетидин-3-ил, 1,4-диоксепан-6-ил или тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^B$ .

59. Соединение по п. 57 или 58 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена, оксо и -CN.

60. Соединение по любому из пп. 57 – 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, фтора, оксо и -CN.

61. Соединение по п. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой оксетан-3-ил, оксетан-2-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), пирролидин-1-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, азетидин-3-ил, 1,4-диоксепан-6-ил или тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ , независимо выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, оксо и -CN.

62. Соединение по п. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой 3-фтороксетан-3-ил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 3,3-дифторпирролидин-1-ил, 1-цианопиперидин-4-ил, 1-метилазетидин-3-ил, 6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил или 1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил.

**63.** Соединение по любому из пп. 33 - 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,4-диоксепан-6-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-пиразол-5-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, азетидин-3-ил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, циклопропил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, оксазол-4-ил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), фенил, пиперидин-4-ил, пиразин-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил, пирролидин-1-ил, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил, тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил или тиазол-4-ил; причем каждый из них является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-CH_2CN$ ,  $-CN$ , дифторметила, этила, фтора, метила, метилсульфонил, метилсульфонилокси,  $-OH$ , оксо, фенила и трифторметила.

**64.** Соединение по любому из пп. 33 – 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой 1-((метилсульфонил)окси)циклопропил, 1-(цианометил)циклопропил, 1-(дифторметил)циклопропил, 1-(метилсульфонил)циклопропил, 1-(трифторметил)циклопентил, 1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1-цианоциклобутил, 1-цианоциклопропил, 1-цианопиперидин-4-ил, 1-фторциклобутил, 1-фторциклопропил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-тетразол-5-ил, 1-гидроксициклобутил, 1-метилазетидин-3-ил, 2-этилциклопропил, 2-фторциклопентил, 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 3,3-дифторциклопентил, 3,3-дифторпирролидин-1-ил, 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил, 3-фтороксетан-3-ил, 3-фторфенил, 3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил, 4-((дифторметил)сульфонил)фенил, 4-(трифторметил)фенил, 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил, 4-фторфенил, 5-цианофуран-2-ил, 5-цианопиридин-2-ил, 5-метил-1,3-оксазол-2-ил, 6-цианопиридин-2-ил, 6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил, циклобутил, циклопропил, имидазол-1-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, оксазол-4-ил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), фенил, пиридин-3-ил, пиримидин-2-ил или 3-цианофенил.

**65.** Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-(CH_2)_n-OR^{2C}$ .

**66.** Соединение по п. 65, где  $n$  равен 1.

**67.** Соединение по п. 65, где  $n$  равен 2.

68. Соединение по п. 65, где  $n$  равен 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ .

69. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^C$ .

70. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой этил, изопропил или метил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ .

71. Соединение по п. 69 или 70 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^C$  независимо представляет собой  $-CN$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил.

72. Соединение по любому из пп. 69 – 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^C$  независимо выбран из группы, состоящей из циклопропила и  $-CN$ .

73. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой этил, изопропил или метил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ , независимо выбранными из группы, состоящей из циклопропила и  $-CN$ .

74. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой метил, циано(циклопропил)метил, 2-цианопропан-2-ил, цианометил или 1-цианоэтил.

75. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^C$ .

76. Соединение по п. 75 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой циклобутил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^C$ .

77. Соединение по п. 75 или 76, где каждый  $R^C$  представляет собой -CN.

78. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой циклобутил, незамещенный или замещенный одним или несколькими -CN.

79. Соединение по любому из пп. 65 – 68, где  $R^{2C}$  представляет собой 1-цианоциклобутил.

80. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой 4-7-членный гетероцикл, **each** незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^C$ .

81. Соединение по п. 80 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой оксетан-3-ил или тетрагидро-2H-пиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ .

82. Соединение по п. 80 или 81 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^C$  представляет собой -CN.

83. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой оксетан-3-ил или тетрагидро-2H-пиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими -CN.

84. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой оксетан-3-ил или 4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил.

85. Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой этил, изопропил, метил, циклобутил, оксетан-3-ил или тетрагидро-2H-пиран-4-ил, причем каждый из них является незамещенным или

замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из циклопропила и -CN.

**86.** Соединение по любому из пп. 65 – 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой метил, циано(циклопропил)метил, 2-цианопропан-2-ил, цианометил, 1-цианоэтил, 1-цианоциклобутил, оксетан-3-ил или 4-цианотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил.

**87.** Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой метилаллил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтоксипропил), 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, (*N,N*-диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксипропил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил, 1-метилазетидин-3-ил, (1-((метилсульфонил)окси)циклопропил)метил, (1-(цианометил)циклопропил)метил, (1-(дифторметил)циклопропил)метил, (1-(метилсульфонил)циклопропил)метил, (1-(трифторметил)циклопентил)метил, (1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)метил, (1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил, (1-цианоциклобутил)метил, (1-цианоциклопропил)метил, (1-цианопиперидин-4-ил)метил, (1-фторциклобутил)метил, (1-фторциклопропил)метил, (1*H*-имидазол-2-ил)метил, (1*H*-тетразол-5-ил)метил, (1-гидроксициклобутил)метил, (1-метилазетидин-3-ил)метил, (2-этилциклопропил)метил, (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фтороксетан-3-ил)метил, (3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)метил, (4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метил, (5-цианофуран-2-ил)метил, (5-цианопиридин-2-ил)метил, (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил, (6-цианопиридин-2-ил)метил, (6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил)метил, (изоксазол-3-ил)метил, (изоксазол-5-ил)метил, (оксазол-4-ил)метил, (оксетан-2-ил)метил, (оксетан-3-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, 2-(1-

цианоциклопропил)этил, 2-(1*H*-имидазол-1-ил)этил, 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил, 3-фторбензил, 4-((дифторметил)сульфонил)бензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-(трифторметил)фенэтил, 4-фторбензил, бензил, циклопропилметил, пиримидин-2-илметил, (2-цианопропан-2-ил)окси)этил, 2-((4-цианотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)этил, 2-(1-цианоциклобутокси)этил, 2-(1-цианоэтокси)этил, 2-(циано(циклопропил)метокси)этил, 2-(цианометокси)этил, 2-(оксетан-3-илокси)этил, 2-метоксиэтил, 5,5,5-трифторпентил, 3-цианобензил, 4-фторфенэтил, циклобутилметил, 4,4,4-трифторбутил или (2,2-дифторциклопропил)метил.

**88.** Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R<sup>1</sup>** представляет собой метилаллил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, этил, 2-фторэтил, 3-фторпропил, пропан-2-ил, 1,1,1-трифторпропан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3,3-дифтор-2-гидроксипропил, метил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксибутил, 4,4,4-трифтор-2-гидроксибутил, 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, цианометил, 2-(диметиламино)-2-оксоэтил, 2-(метиламино)-2-оксоэтил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил, 2-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)-2-оксоэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, (*N,N*-диметилсульфамоил)метил, 2-метоксипропил, 2-этил-2-гидроксибутил, 3-хлор-3,3-дифторпропил, 2-гидрокси-3-морфолинопропил, циклопропил, циклобутил, 4-(трифторметил)циклогексил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), 2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил, 1-метилазетидин-3-ил, 5,5,5-трифторпентил или 4,4,4-трифторбутил.

**89.** Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R<sup>1</sup>** представляет собой (1-((метилсульфонил)окси)циклопропил)метил, (1-(цианометил)циклопропил)метил, (1-(дифторметил)циклопропил)метил, (1-(метилсульфонил)циклопропил)метил, (1-(трифторметил)циклопентил)метил, (1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)метил, (1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил, (1-цианоциклобутил)метил, (1-цианоциклопропил)метил, (1-цианопиперидин-4-ил)метил, (1-фторциклобутил)метил, (1-фторциклопропил)метил, (1*H*-имидазол-2-ил)метил, (1*H*-тетразол-5-ил)метил, (1-гидроксициклобутил)метил, (1-метилазетидин-3-ил)метил, (2-этилциклопропил)метил, (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил, (3-фтороксетан-3-ил)метил, (3-гидрокси-3-

(трифторметил)циклобутил)метил, (4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метил, (5-цианофуран-2-ил)метил, (5-цианопиридин-2-ил)метил, (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метил, (6-цианопиридин-2-ил)метил, (6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил)метил, (изоксазол-3-ил)метил, (изоксазол-5-ил)метил, (оксазол-4-ил)метил, (оксетан-2-ил)метил, (оксетан-3-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, 2-(1-цианоциклопропил)этил, 2-(1*H*-имидазол-1-ил)этил, 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил, 2-фторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, 3-фторбензил, 4-((дифторметил)сульфонил)бензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-(трифторметил)фенэтил, 4-фторбензил, бензил, циклобутил, циклопропил, циклопропилметил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил (тетрагидрофуран-3-ил), пиримидин-2-илметил, 3-цианобензил, 4-фторфенэтил, циклобутилметил или (2,2-дифторциклопропил)метил.

**90.** Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где **R<sup>1</sup>** представляет собой (2-цианопропан-2-ил)окси)этил, 2-((4-цианотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)этил, 2-(1-цианоциклобутокси)этил, 2-(1-цианоэтоксид)этил, 2-(циано(циклопропил)метокси)этил, 2-(цианометокси)этил, 2-(оксетан-3-илокси)этил или 2-метоксиэтил.

**91.** Соединение по п. 1, выбранное из следующих соединений:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-1**);

(2*R*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-2**);

(2*R*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-3**);

(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-4**);

(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-5**);

(2*S*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-6**);

(2*S*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-7**);

(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-8**);



(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-9**);

(2*S*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-10**);

(2*S*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-11**);

(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-12**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-13**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-14**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-15**);

(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-16**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксид-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-17**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтоксид)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-18**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-19**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[2-(оксетан-3-илокси)этоксид]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-20**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*S*)-оксетан-2-илметокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-21**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-22**);

1-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}этоксид)циклобутан-1-карбонитрил (**Соединение 4-23**);

2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}ацетонитрил (**Соединение 4-24**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-гидроксициклобутил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-25**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2-метоксиэтокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-26**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-27**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-28**);

1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} метил)циклопропан-1-карбонитрил (**Соединение 4-29**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-30**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-31**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклобутоксид-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-32**);

2-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}-*N,N*-диметилацетамид (**Соединение 4-33**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-(1*H*-имидазол-1-ил)этокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-34**);

2-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}-*N*-метилацетамид (**Соединение 4-35**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)метокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-36**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-37**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пропан-2-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-38**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-39**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(этокси-d5)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-40**);

4-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}этокс)оксан-4-карбонитрил (**Соединение 4-41**);

1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)циклобутан-1-карбонитрил (**Соединение 4-42**);

2-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}этокс)-2-циклопропилацетонитрил (**Соединение 4-43**);

2-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}этокс)-2-метилпропаннитрил (**Соединение 4-44**);

1-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}этил)циклопропан-1-карбонитрил (**Соединение 4-45**);

2-[1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)циклопропил]ацетонитрил (**Соединение 4-46**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-47**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*S*)-2-гидрокси-3-метоксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-48**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*R*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-49**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-50**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3,3-дифтор-2-гидроксипропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-51**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(метокси-d3)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-52**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3*R*)-оксолан-3-илокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-53**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3*S*)-оксолан-3-илокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-54**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*R*)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-55**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-56**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-{[1-(дифторметил)циклопропил]метокси}-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-57**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*R*)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-58**);

5-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} метил)фуран-2-карбонитрил (**Соединение 4-59**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(бензилокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-60**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклобутил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-61**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(4,4,4-трифтор-2-гидроксипропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-62**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(4-фторфенил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-63**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3-фторфенил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-64**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2-хлор-2,2-дифторэтокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-65**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-66**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]метокси}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-67**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-68**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2-оксазол-3-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-69**);

2-(2-({(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}этокси)ацетонитрил (**Соединение 4-70**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-71**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(6-фтор-1,4-диоксепан-6-ил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-72**);

4-({(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)пиперидин-1-карбонитрил (**Соединение 4-73**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{2-[4-(трифторметил)фенил]этокси}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-74**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,3-оксазол-4-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-75**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-76**);

6-({(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)пиридин-2-карбонитрил (**Соединение 4-77**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-{[3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]метокси}-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-78**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-79**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{[1-(трифторметил)циклопентил]метокси}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-80**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{[4-(трифторметил)фенил]метокси}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-81**);

6-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} метил)пиридин-3-карбонитрил (**Соединение 4-82**);

(2*R*)-3-{{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} пропан-1,2-диол (**Соединение 4-83**);

2-{{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}-*N*-метил-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид (**Соединение 4-84**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-метансульфонилпропокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-85**);

1-{{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}-*N,N*-диметилметансульфонамид (**Соединение 4-86**);

3-{{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он (**Соединение 4-87**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(циклопропилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-88**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-гидроксипропокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-89**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-{{[(1*R*,2*R*)-2-этилциклопропил]метокси}-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-90**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*R*)-2-метоксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-91**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*S*)-2-метоксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-92**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-этил-2-гидроксибутокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-93**);

1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} метил)циклопропил метансульфонат (**Соединение 4-94**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2,4-оксадиазол-5-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-95**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-метансульфонилциклопропил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-96**);

4-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}метил)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1,1-дион (**Соединение 4-97**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидроксиэтокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-98**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-{{4-(трифторметил)циклогексил]окси}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-99**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2-фторциклопентил)окси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-100**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-[(3,3-дифторциклопентил)окси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-101**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-[(4-дифторметансульфонилфенил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-102**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3-хлор-3,3-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-103**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-104**);

2-(2-{{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}этокси)пропаннитрил (**Соединение 4-105**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-({3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}метокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-106**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пиридин-3-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-107**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пиримидин-2-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-108**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1,2-оксазол-5-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-109**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(1*H*-имидазол-2-илметокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-110**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-111**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*R*)-2-гидрокси-3-метоксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-112**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-гидрокси-3-(морфолин-4-ил)пропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-113**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-114**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(5,5,5-трифторпентил)окси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-115**);

3-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси} метил)бензонитрил (**Соединение 4-116**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[2-(4-фторфенил)этокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-117**);

(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-118**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(циклобутилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-119**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(4,4,4-трифторбутокс)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-120**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-121**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 5-1**);

(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 5-2**);

(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 5-3**); и

(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 5-4**);

или его фармацевтически приемлемая соль.

**92.** Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль,  
где:



$R^1$  представляет собой  $R^{2A}$ ,  $-(CH_2)_m-R^{2B}$  или  $-(CH_2)_n-OR^{2C}$ ;

$R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими  $R^A$ ;

каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ ;

$R^{2B}$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ;

каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора,  $-CN$ ,  $-CH_2CN$  и  $-OH$ ;

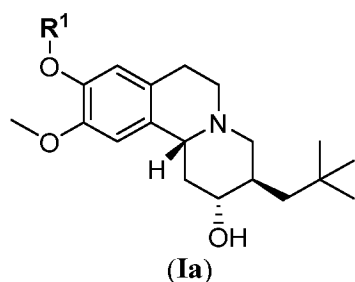
$R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^C$ ;

каждый  $R^C$  независимо представляет собой  $-CN$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

$m$  равен 0, 1, 2 или 3; и

$n$  равен 1, 2 или 3.

93. Соединение по п. 92, где соединение характеризуется формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль.

94. Соединение по п. 92 или 93 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя  $R^A$ ; и каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ .

95. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, или тремя  $R^A$ ; и каждый  $R^A$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ .

96. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ алкил.

97. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  или  $-CH(CH_3)_2$ .

98. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, замещенный одним, двумя, или тремя атомами фтора.

99. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CH_2CF_3$ .

100. Соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой  $-CH_2CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CH_2CF_3$ .

101. Соединение по п. 92 или 93 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, CN,  $-CH_2CN$  и  $-OH$ .

102. Соединение по п. 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним или двумя атомами фтора.

103. Соединение по п. 92 или 93 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой 4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один гетероатом, выбранный из атома кислорода и серы, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или несколькими  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ .

104. Соединение по п. 103 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой  $C_3$ - $C_4$  4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя  $R^B$ ; и каждый  $R^B$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора и  $-OH$ .

105. Соединение по п. 104 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой 4-5-членный моноциклический гетероциклил, содержащий в составе кольца один атом кислорода, где 4-5-членный моноциклический гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или двумя атомами фтора.

**106.** Соединение по п. 105 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой оксетан-3-ил или оксолан-3-ил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одним фтор.

**107.** Соединение по п. 92 или 93 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_3$ - $C_5$ циклоалкил, причем каждый из них является замещенным одним, двумя, тремя или четырьмя  $R^C$ ; и каждый  $R^C$  независимо представляет собой -CN или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил.

**108.** Соединение по п. 107 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой циклобутил, замещенный одним -CN.

**109.** Соединение по п. 107 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный одним -CN и одним  $C_3$ - $C_5$ циклоалкилом.

**110.** Соединение по п. 109 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил, замещенный одним -CN и одним  $C_3$ - $C_4$ циклоалкилом.

**111.** Соединение по п. 110 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил, замещенный одним -CN и одним циклопропил.

**112.** Соединение по п. 109 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2C}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный одним -CN.

**113.** Соединение по любому из пп. 92, 93 и 101 – 106 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 0, 1 или 2.

**114.** Соединение по любому из пп. 92, 93 и 101 – 106 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 0 или 1.

**115.** Соединение по любому из пп. 92, 93 и 101 – 106 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равен 1.

**116.** Соединение по любому из пп. 92, 93 и 101 – 106 или его фармацевтически приемлемая соль, где **m** равен 0.

**117.** Соединение по любому из пп. 92, 93 и 107-112 или его фармацевтически приемлемая соль, где **n** равен 1 или 2.

**118.** Соединение по любому из пп. 92, 93 и 107-112 или его фармацевтически приемлемая соль, где **n** равен 1.

**119.** Соединение по п. 92, выбранное из следующих соединений:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-1**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-13**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-14**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-15**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-50**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*R*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-49**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтоксид)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-18**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-39**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 5-1**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксид-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-17**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пропан-2-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-38**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3,3-дифтор-2-гидроксипропокс)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-51**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*R*)-2-гидроксипропокс]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-55**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидрокси-2-метилпропокс)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-47**);

1-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил}окси}этил)циклопропан-1-карбонитрил (**Соединение 4-45**);

2-[1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил}окси}метил)циклопропил]ацетонитрил (**Соединение 4-46**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклопропокс)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-27**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-гидроксициклобутил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-25**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклобутокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-32**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-30**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-22**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-19**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3*R*)-оксолан-3-илокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-53**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3*S*)-оксолан-3-илокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-54**);

1-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил}окси}этокси)циклобутан-1-карбонитрил (**Соединение 4-23**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-31**);

2-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил]окси}этоксид)-2-циклопропилацетонитрил (**Соединение 4-43**);

2-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил]окси}этоксид)-2-метилпропаннитрил (**Соединение 4-44**); и

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2-метоксиэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-26**);

или его фармацевтически приемлемая соль.

**120.** Соединение по п. 92, выбранное из следующих соединений:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-1**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-13**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторпропоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-14**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(3,3,3-трифторпропоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-15**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропоксид]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-50**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*R*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропоксид]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-49**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтоксид)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-18**); и

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(1,1,1-трифторпропан-2-ил)оксид]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-39**);

или его фармацевтически приемлемая соль.

**121.** Соединение по п. 92, выбранное из следующих соединений:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 5-1**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-этокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-17**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(пропан-2-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-38**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*R*)-2-гидроксипропокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-55**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол(**Соединение 4-47**);

1-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил}окси}этил)циклопропан-1-карбонитрил (**Соединение 4-45**);

2-[1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил]окси}метил)циклопропил]ацетонитрил (**Соединение 4-46**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-27**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-гидроксициклобутил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-25**); и

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклобутокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-32**);

или его фармацевтически приемлемая соль.

**122.** Соединение по п. 92, выбранное из следующих соединений:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-30**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илметокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-22**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-19**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3*R*)-оксолан-3-илокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-53**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(3*S*)-оксолан-3-илокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-54**);

1-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил]окси}этокси)циклобутан-1-карбонитрил (**Соединение 4-23**);

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-31**);

2-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил]окси}этокси)-2-циклопропилацетонитрил (**Соединение 4-43**);

2-(2-{{(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-2-гидрокси-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-9-ил]окси}этокси)-2-метилпропаннитрил (**Соединение 4-44**); и

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2-метоксиэтокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-26**);

или его фармацевтически приемлемая соль.

**123.** Фармацевтический продукт, выбранный из фармацевтической композиции, состава, стандартной лекарственной формы и набора, каждый из которых содержит соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемую соль.

**124.** Фармацевтический продукт, выбранный из фармацевтической композиции, состава, стандартной лекарственной формы и набора, каждый из которых содержит соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**125.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**126.** Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125.



**127.** Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125; где ассоциированное с VMAT2 заболевание или нарушение выбрано из атаксий или спинальной мышечной атрофии; хореи; врожденного порока, деформации или аномалии; деменции; заболевания ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезии; дистонии; эндокринного, алиментарного или метаболического нарушения; эпилепсии; нарушения привычного или импульсивного поведения; болезни Гентингтона или связанного нарушения; аффективного или психотического расстройства; невротического, стресс-опосредованного и соматоформного расстройства; дегенеративного заболевания базальных ганглиев; экстрапирамидного и двигательного нарушения; неврологического или психического заболевания или нарушения; нарушения нервной системы или моторной функции; болезни Паркинсона/паркинсонизма; эмоционально-поведенческого нарушения с началом в детском возрасте; первазивного нарушения развития; и злоупотребления психоактивными веществами или аддиктивного нарушения.

**128.** Способ лечения неврологического или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125.

**129.** Способ лечения неврологического или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125; где неврологическое или психическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, агитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-

хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хорей/акантоцитоза.

**130.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125 при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2).

**131.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125 при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из атаксий или спинальной мышечной атрофии; хорей; врожденного порока, деформации или аномалии; деменции; заболевания ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезии; дистонии; эндокринного, алиментарного или метаболического нарушения; эпилепсии; нарушения привычного или импульсивного поведения; болезни Гентингтона или связанного нарушения; аффективного или психотического расстройства; невротического, стресс-опосредованного и соматоформного расстройства; дегенеративного заболевания базальных ганглиев; экстрапирамидного и двигательного нарушения; неврологического или психического заболевания или нарушения; нарушения нервной системы или моторной функции; болезни Паркинсона/паркинсонизма; эмоционально-поведенческого нарушения с началом в детском возрасте; первазивного нарушения развития; и злоупотребления психоактивными веществами или аддиктивного нарушения.

**132.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125 при производстве лекарственного средства для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

**133.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта по п. 123 или 124, или фармацевтической композиции по п. 125 при производстве лекарственного средства для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении,

шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, ажитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хореи/акантоцитоза.

**134.** Соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт по п. 123 или 124, или фармацевтическая композиция по п. 125 для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

**135.** Соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт по п. 123 или 124, или фармацевтическая композиция по п. 125 для применения в способе лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2).

**136.** Соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт по п. 123 или 124, или фармацевтическая композиция по п. 125 для применения в способе лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из атаксий или спинальной мышечной атрофии; хореи; врожденного порока, деформации или аномалии; деменции; заболевания ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезии; дистонии; эндокринного, алиментарного или метаболического нарушения; эпилепсии; нарушения привычного или импульсивного поведения; болезни Гентингтона или связанного нарушения; аффективного или психотического расстройства; невротического, стресс-опосредованного и соматоформного расстройства; дегенеративного заболевания базальных ганглиев; экстрапирамидного и двигательного нарушения; неврологического или психического заболевания или нарушения; нарушения нервной системы или моторной функции; болезни Паркинсона/паркинсонизма; эмоционально-поведенческого нарушения с началом в детском возрасте; pervasive нарушения развития; и злоупотребления психоактивными веществами или аддиктивного нарушения.

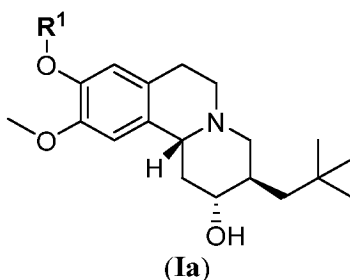
**137.** Соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт по п. 123 или 124, или фармацевтическая композиция по

п. 125 для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

**138.** Соединение по любому из пп. 1 – 122 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт по п. 123 или 124, или фармацевтическая композиция по п. 125 для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, ажитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хореи/акантоцитоза.

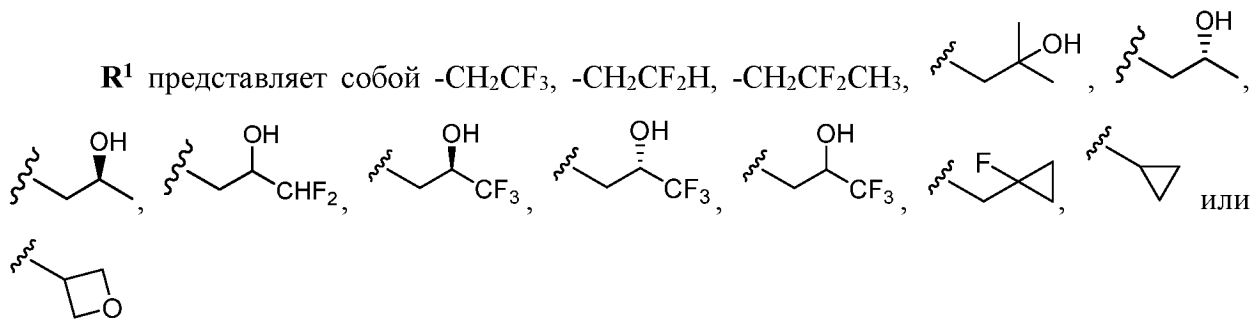
**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,**  
**ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль;

где:



2. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-1**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторэтоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-13**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-дифторпропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-14**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-циклопропокси-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-27**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(оксетан-3-илокси)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-30**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(1-фторциклопропил)метокси]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-31**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-47**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*R*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-49**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-[(2*S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-50**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п. 1, представляющее собой:

(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3,3-дифтор-2-гидроксипропокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-51**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.

- 12.** Соединение по п. 1, представляющее собой:  
(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*R*)-2-гидроксипропокс]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-55**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.
- 13.** Соединение по п. 1, представляющее собой:  
(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-диметилпропил)-9-[(2*S*)-2-гидроксипропокс]-10-метокси-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (**Соединение 4-114**),  
или его фармацевтически приемлемую соль.
- 14.** Фармацевтический продукт, выбранный из:  
фармацевтической композиции,  
состава,  
стандартной лекарственной формы и  
набора;  
каждый из которых содержит соединение по любому из пп. 1 – 13,  
или его фармацевтически приемлемую соль.
- 15.** Фармацевтический продукт, выбранный из:  
фармацевтической композиции,  
состава,  
стандартной лекарственной формы и  
набора;  
каждый из которых содержит соединение по любому из пп. 1 – 13,  
или его фармацевтически приемлемую соль, и  
по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- 16.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.  
1 – 13,  
или его фармацевтически приемлемую соль, и  
по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**17.** Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту

соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или фармацевтической композиции по п. 16.

**18.** Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту

соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или фармацевтической композиции по п. 16;

где ассоциированное с VMAT2 заболевание или нарушение выбрано из:

атаксий или спинальной мышечной атрофии; хорей; врожденного порока, деформации или аномалии; деменции; заболевания ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезии; дистонии; эндокринного, алиментарного или метаболического нарушения; эпилепсии; нарушения привычного или импульсивного поведения; болезни Гентингтона или связанного нарушения; аффективного или психотического расстройства; невротического, стресс-опосредованного и соматоформного расстройства; дегенеративного заболевания базальных ганглиев; экстрапирамидного и двигательного нарушения; неврологического или психического заболевания или нарушения; нарушения нервной системы или моторной функции; болезни Паркинсона/паркинсонизма; эмоционально-поведенческого нарушения с началом в детском возрасте; первазивного нарушения развития; и злоупотребления психоактивными веществами или аддиктивного нарушения.

**19.** Способ лечения неврологического или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту

соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или фармацевтической композиции по п. 16.

**20.** Способ лечения неврологического или психического заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий в себя введение субъекту



соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли;  
фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или  
фармацевтической композиции по п. 16;

где неврологическое или психическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из:

гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, ажитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хореи/акантоцитоза.

**21.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли;

фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или  
фармацевтической композиции по п. 16;

при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2).

**22.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли;

фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или  
фармацевтической композиции по п. 16;

при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из:

атаксий или спинальной мышечной атрофии; хореи; врожденного порока, деформации или аномалии; деменции; заболевания ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезии; дистонии; эндокринного, алиментарного или метаболического нарушения; эпилепсии; нарушения привычного или импульсивного поведения; болезни Гентингтона или связанного нарушения; аффективного или психотического расстройства; невротического, стресс-опосредованного и соматоформного расстройства; дегенеративного заболевания базальных ганглиев; экстрапирамидного и двигательного нарушения; неврологического или психического заболевания или нарушения; нарушения нервной системы или моторной функции; болезни Паркинсона/паркинсонизма;

эмоционально-поведенческого нарушения с началом в детском возрасте; первазивного нарушения развития; и злоупотребления психоактивными веществами или аддиктивного нарушения.

**23.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли;

фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или

фармацевтической композиции по п. 16;

при производстве лекарственного средства для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

**24.** Применение соединения по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемой соли;

фармацевтического продукта по п. 14 или 15; или

фармацевтической композиции по п. 16;

при производстве лекарственного средства для лечения неврологического или психического заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из:

гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, ажитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хореи/акантоцитоза.

**25.** Соединение по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемая соль;

фармацевтический продукт по п. 14 или 15; или

фармацевтическая композиция по п. 16;

для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

**26.** Соединение по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемая соль;

фармацевтический продукт по п. 14 или 15; или

фармацевтическая композиция по п. 16;

для применения в способе лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2).

**27.** Соединение по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемая соль;

фармацевтический продукт по п. 14 или 15; или

фармацевтическая композиция по п. 16;

для применения в способе лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из:

атаксий или спинальной мышечной атрофии; хорей; врожденного порока, деформации или аномалии; деменции; заболевания ротовой полости, слюнной железы или челюсти; дискинезии; дистонии; эндокринного, алиментарного или метаболического нарушения; эпилепсии; нарушения привычного или импульсивного поведения; болезни Гентингтона или связанного нарушения; аффективного или психотического расстройства; невротического, стресс-опосредованного и соматоформного расстройства; дегенеративного заболевания базальных ганглиев; экстрапирамидного и двигательного нарушения; неврологического или психического заболевания или нарушения; нарушения нервной системы или моторной функции; болезни Паркинсона/паркинсонизма; эмоционально-поведенческого нарушения с началом в детском возрасте; первазивного нарушения развития; и злоупотребления психоактивными веществами или аддиктивного нарушения.

**28.** Соединение по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемая соль;

фармацевтический продукт по п. 14 или 15; или

фармацевтическая композиция по п. 16;

для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или нарушения.

**29.** Соединение по любому из пп. 1 – 13 или его фармацевтически приемлемая соль;

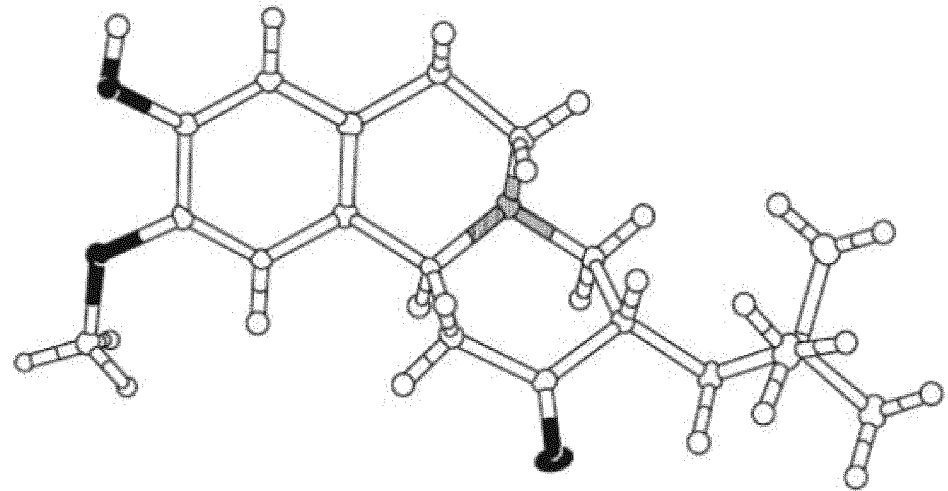
фармацевтический продукт по п. 14 или 15; или

фармацевтическая композиция по п. 16;

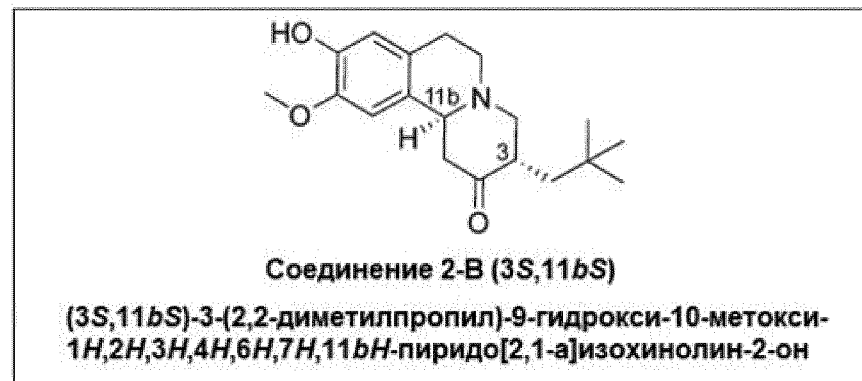
для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из:

гиперкинетического двигательного нарушения, шизофрении, шизоаффективного расстройства, аффективного расстройства, трудно поддающегося лечению обсессивно-компульсивного расстройства, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Найхана, ажитации, ассоциированной с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или ассоциированного с ломкой X-хромосомой синдрома тремора/атаксии, нарушения аутистического спектра, синдрома Ретта и хореи/акантоцитоза.

Изображение кристаллической структуры  
соединения 2-B (3S,11bS)

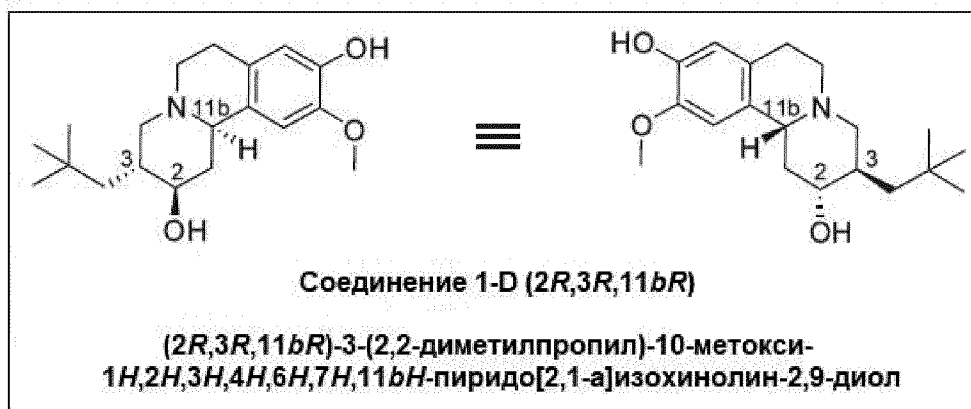
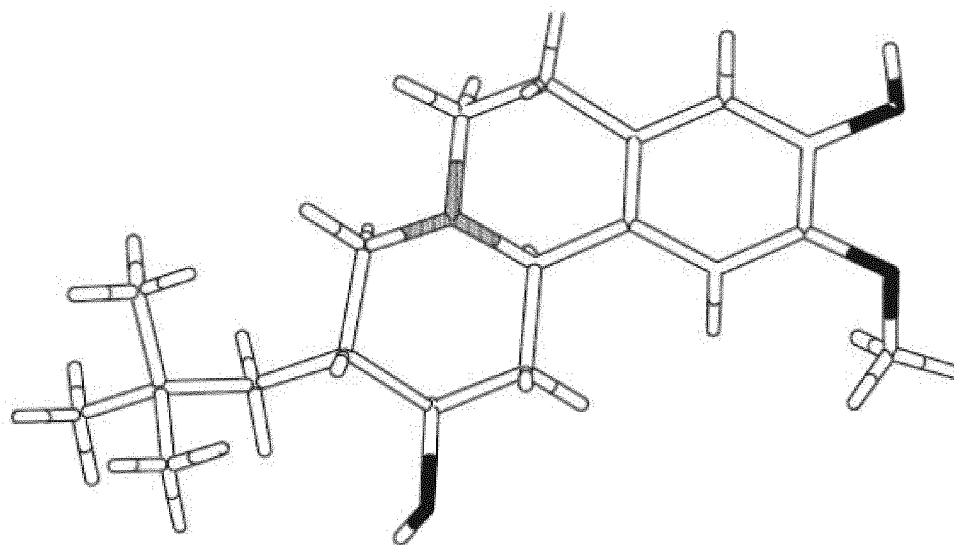


1/25



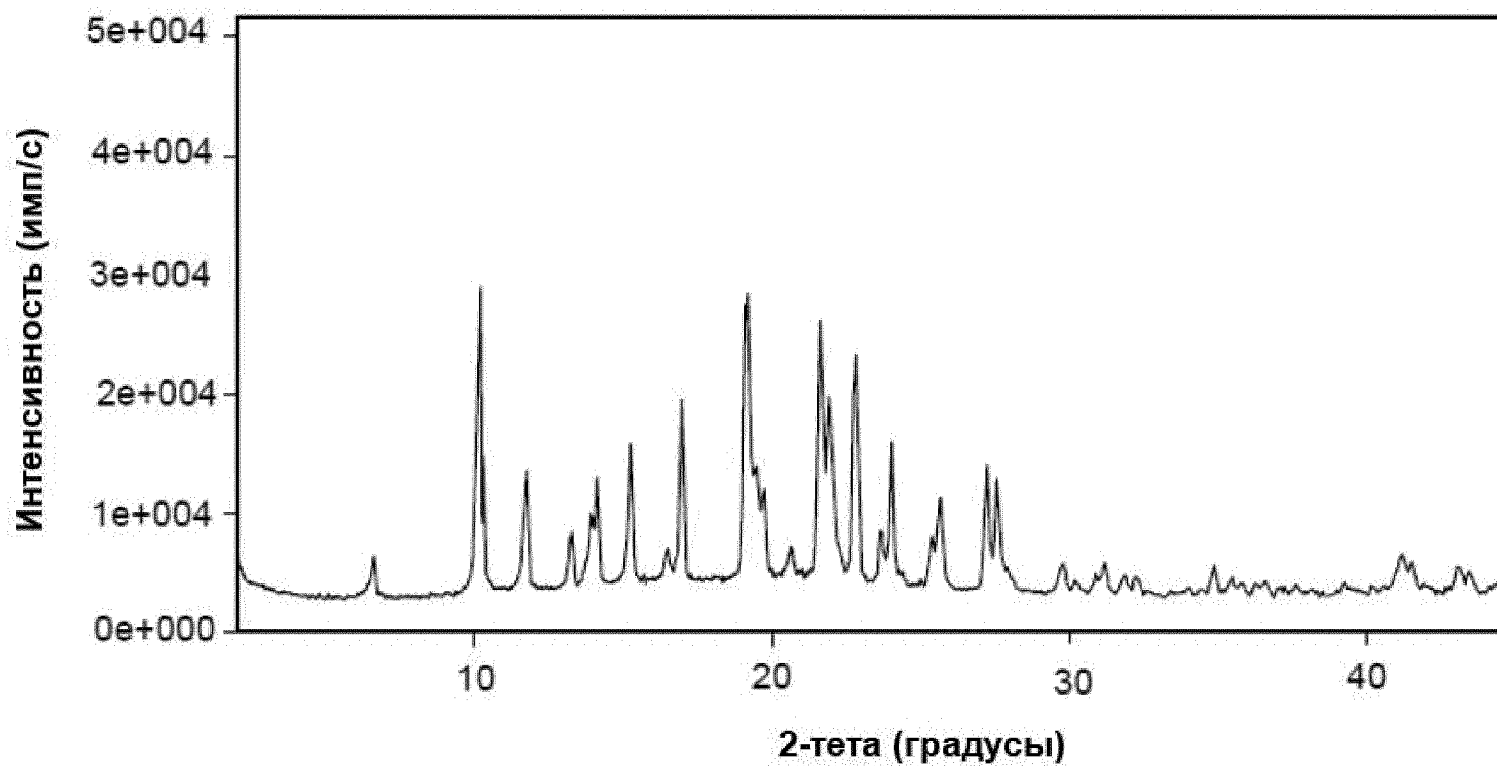
Фиг. 1А

Изображение кристаллической структуры соединения 1-D ( $2R,3R,11bR$ )



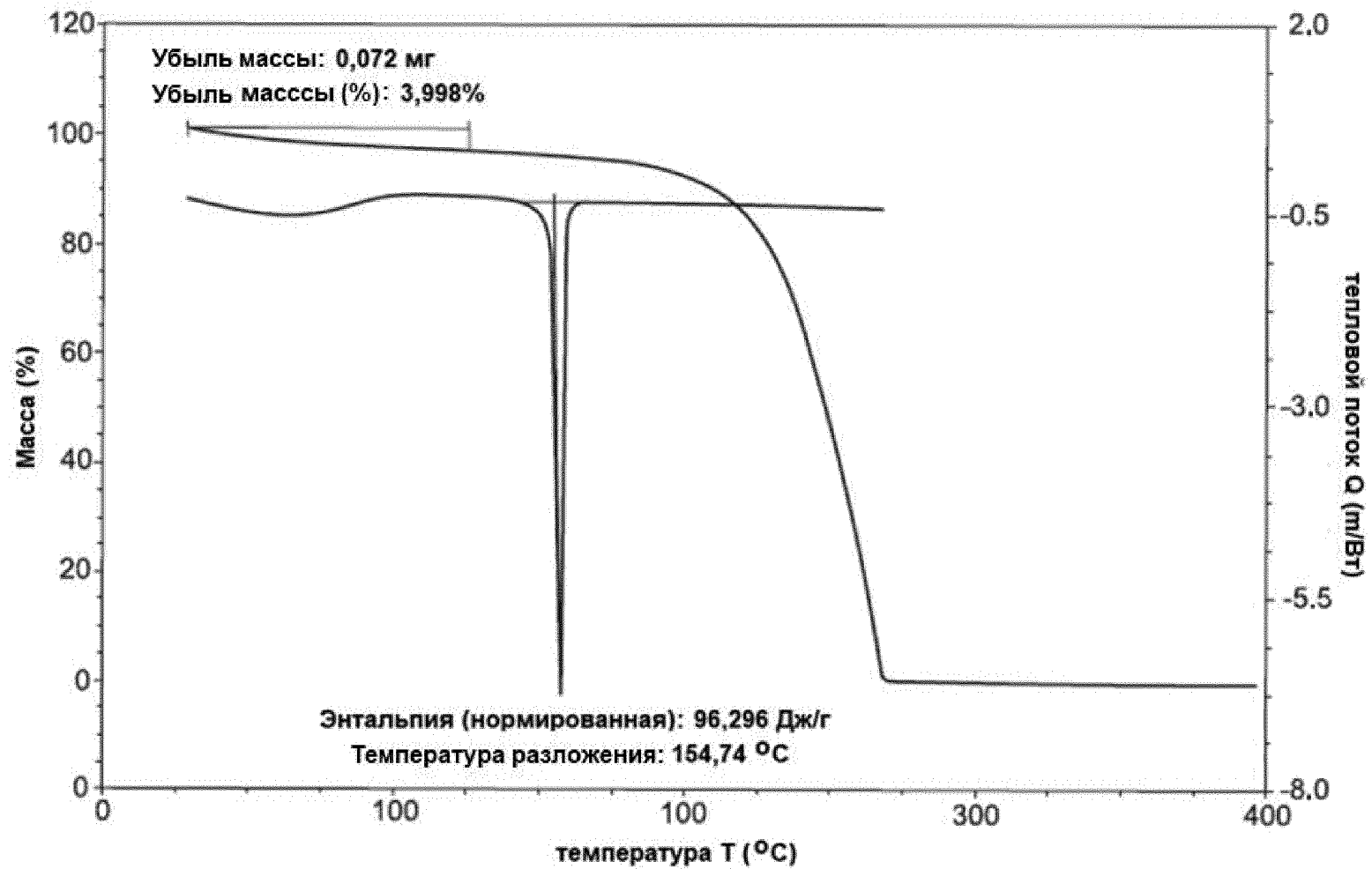
Фиг. 1В

Порошковая рентгеновская дифрактограмма Соединения 4-1, форма I



Фиг. 2

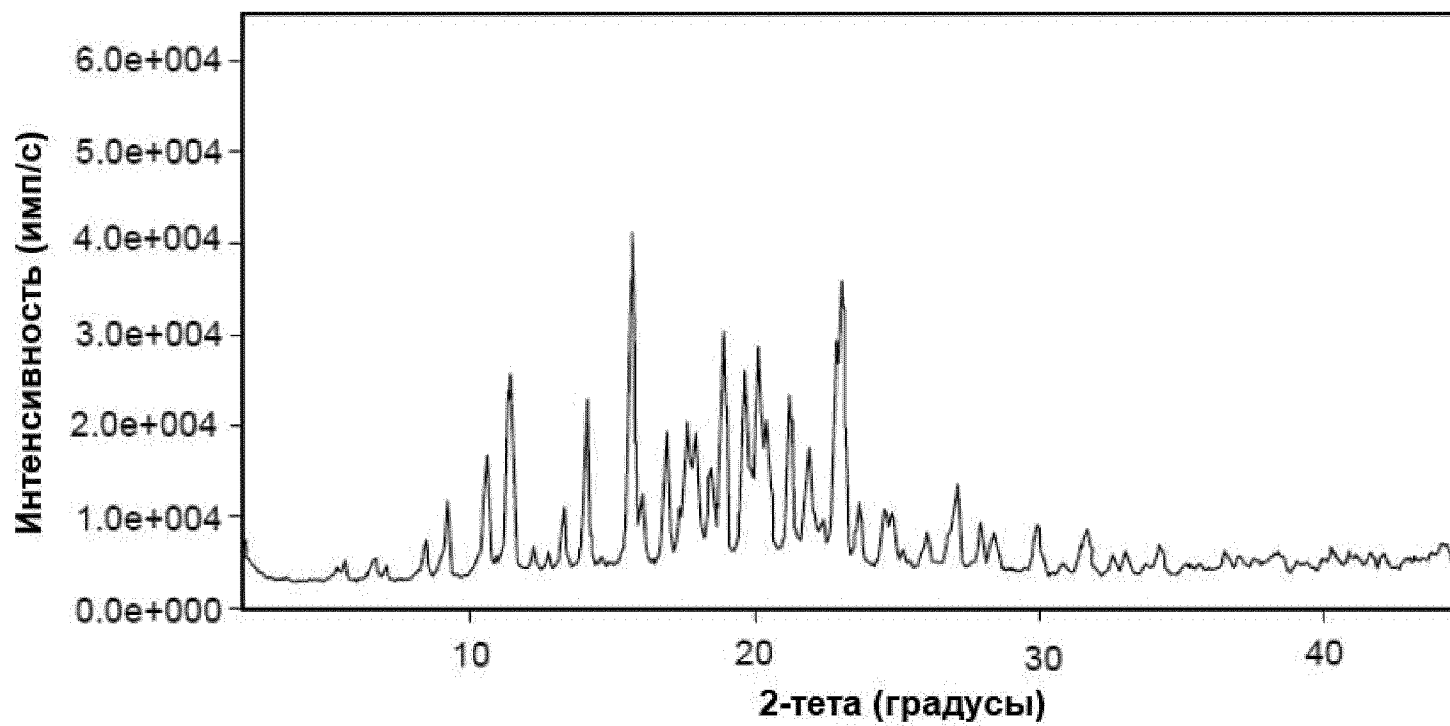
Термограмма, полученная для Соединения 4-1 (форма I) методами DSC и TGA



ФИГ. 3

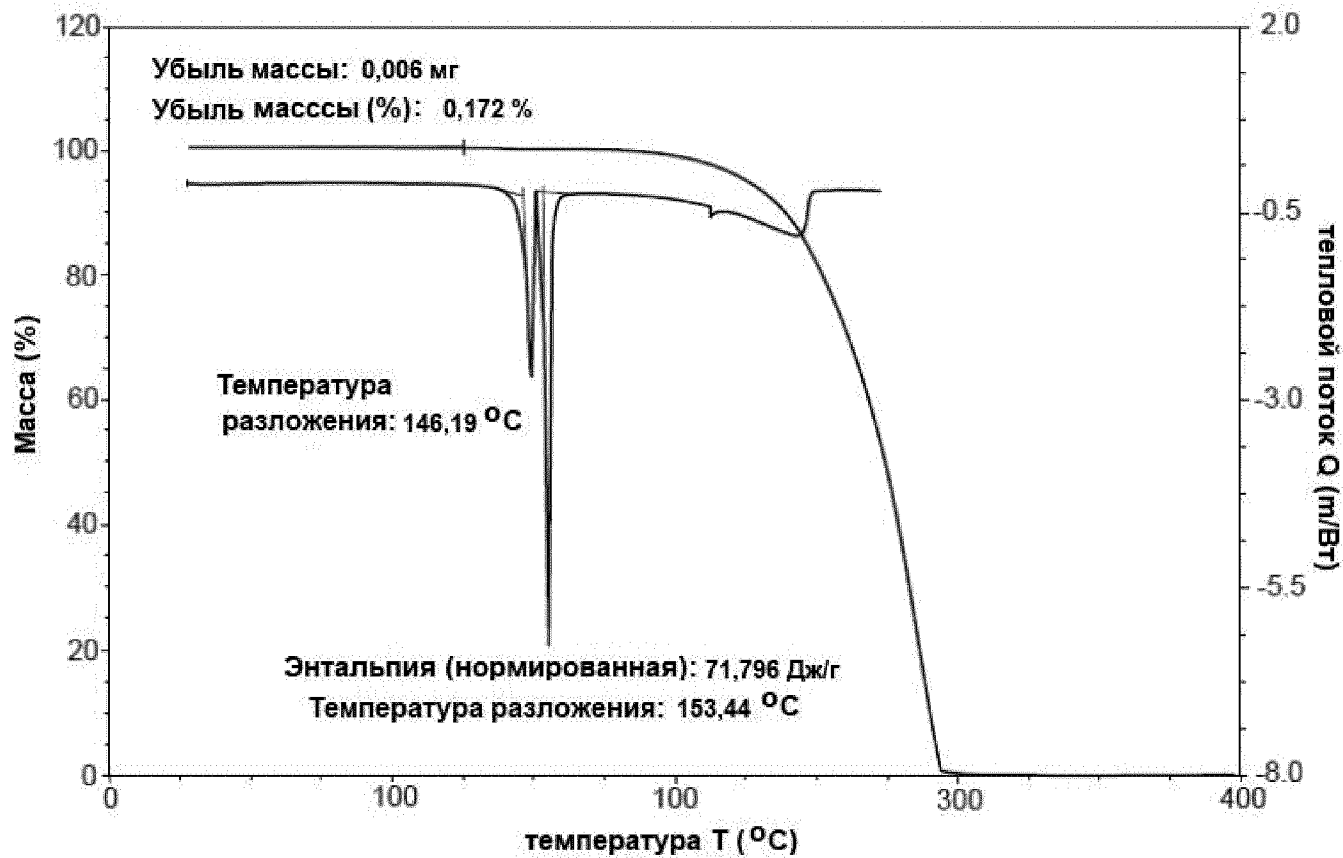


Порошковая рентгенограмма Соединения 4-15, форма I



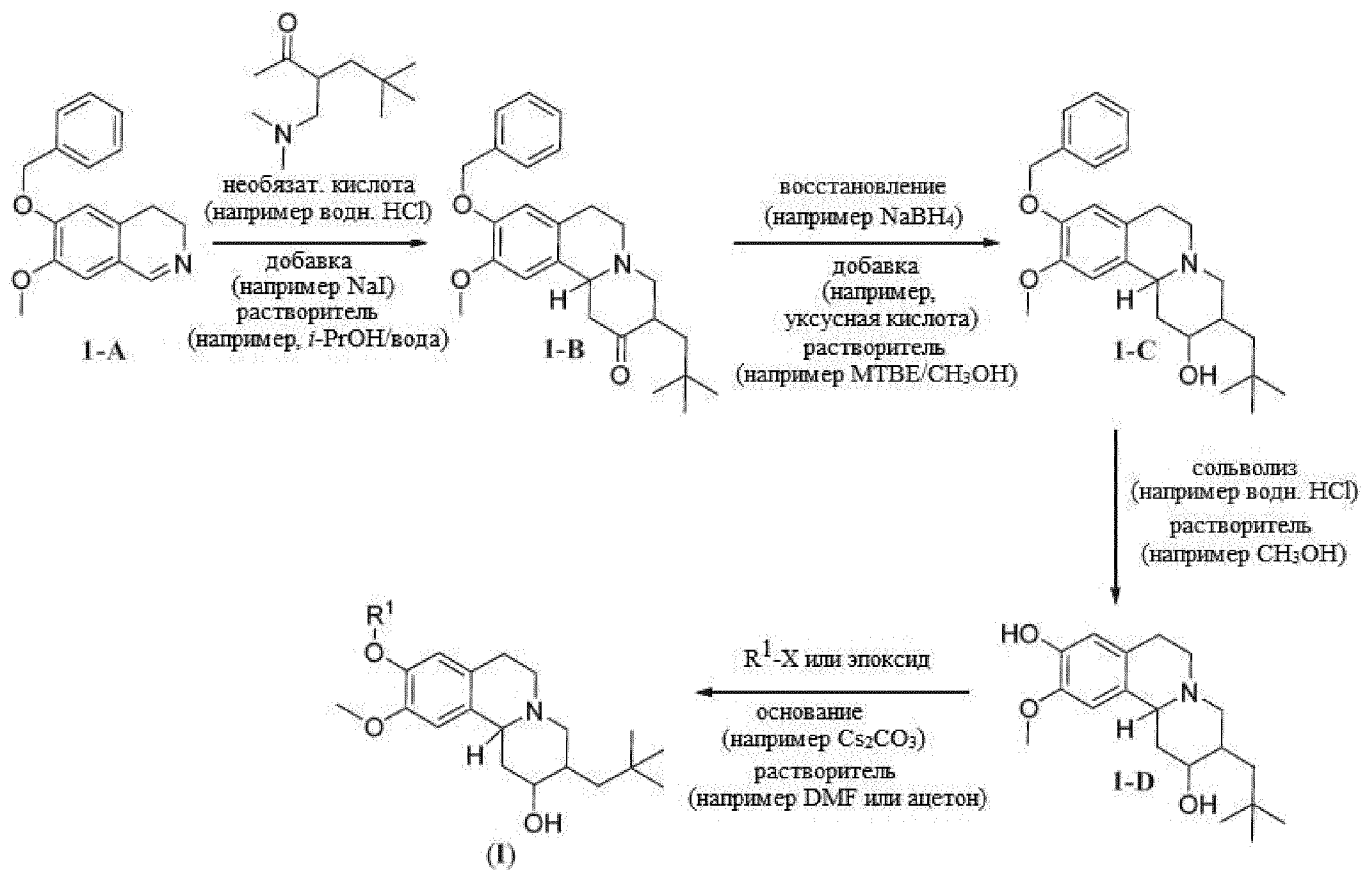
Фиг. 4

Термограмма, полученная для Соединения 4-15 (форма I) методами DSC и TGA



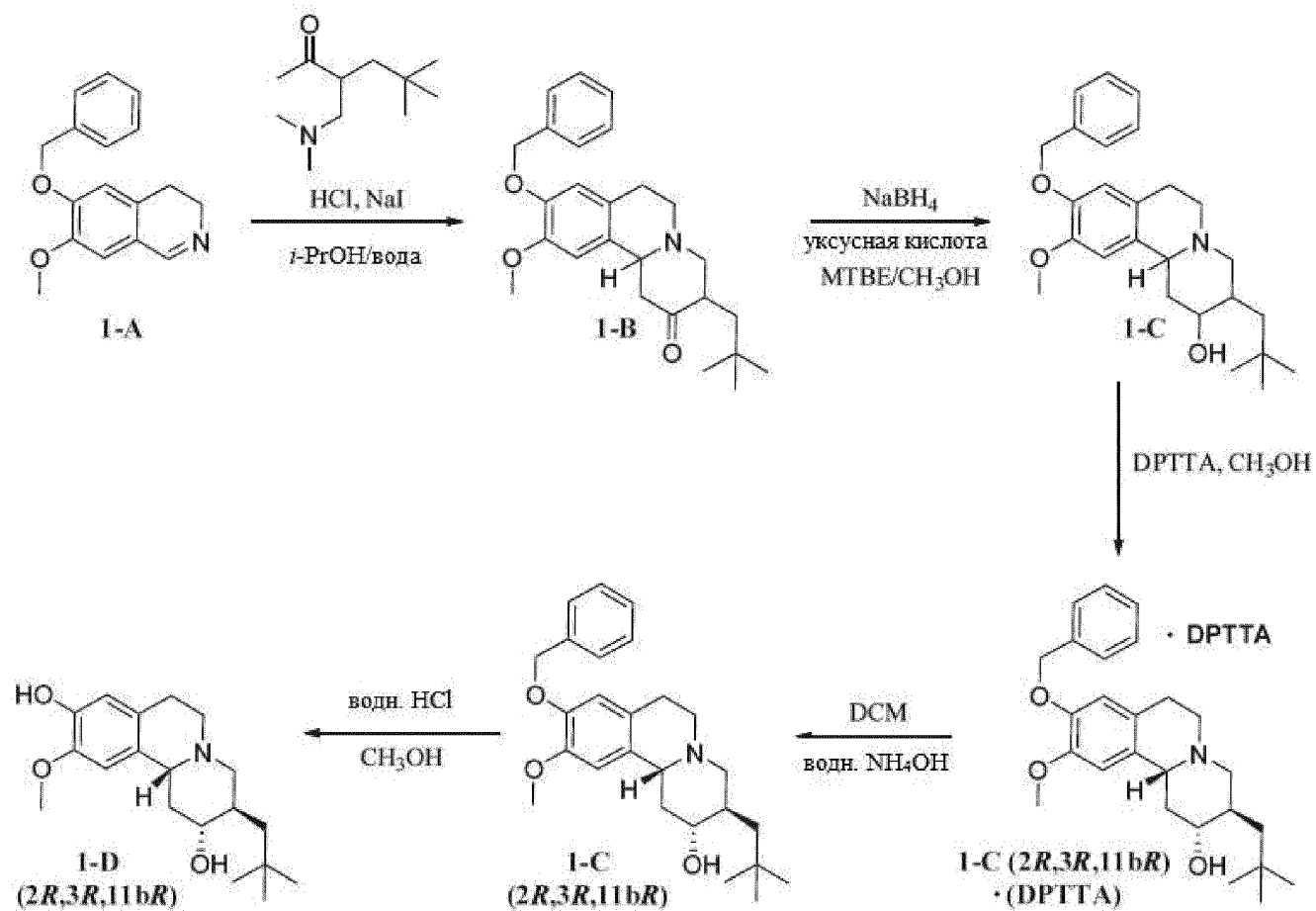
Фиг. 5

### Общая схема синтеза для получения Соединения формулы (I)



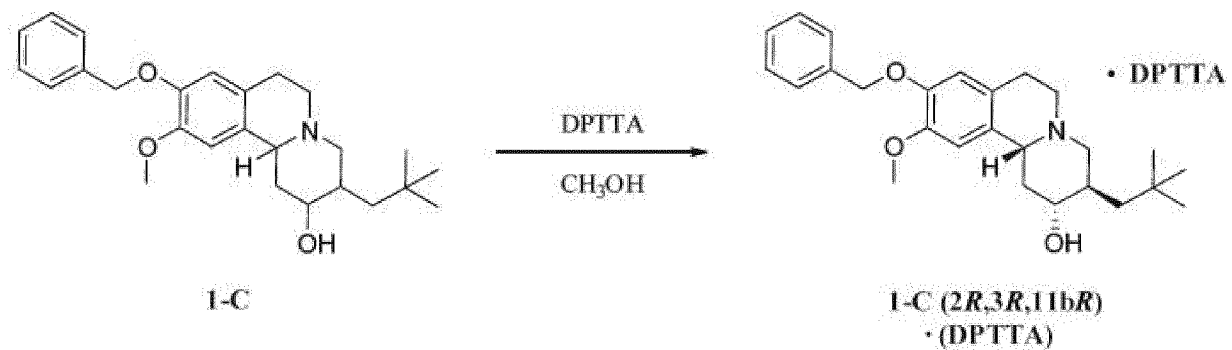
Фиг. 6

Пример 1А: Получение Соединения 1-D (2R,3R,11bR)



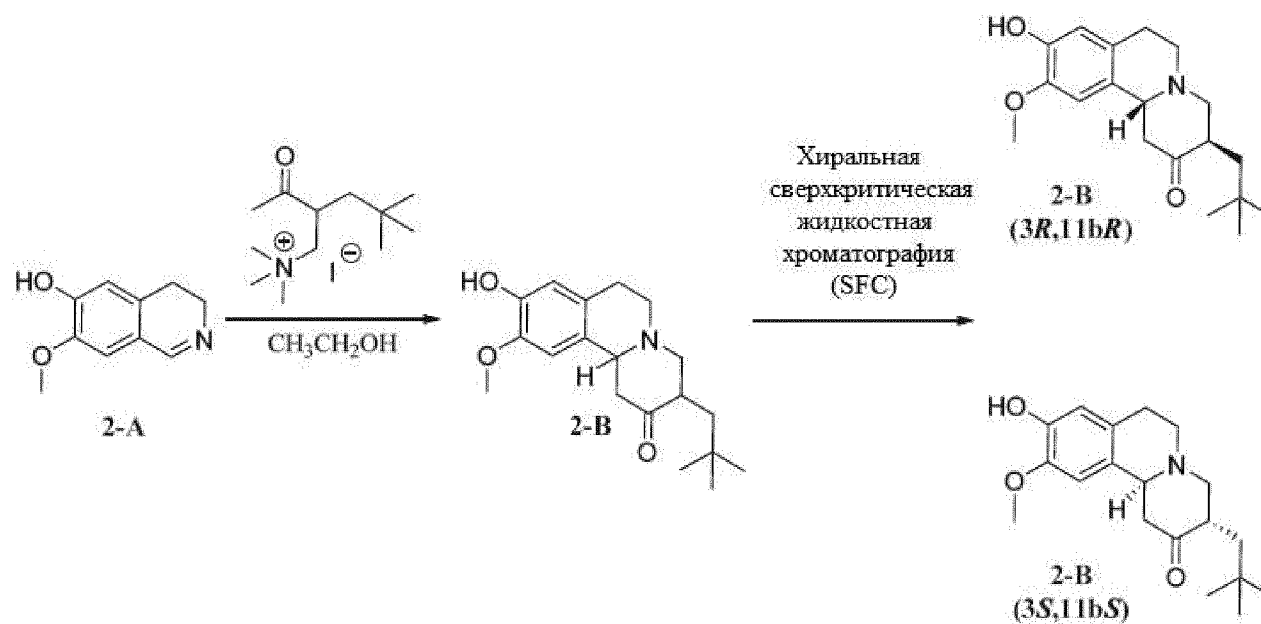
Фиг. 7

**Пример 1В: Получение DPTTA-соли Соединения 1-С (2R,3R,11bR)**



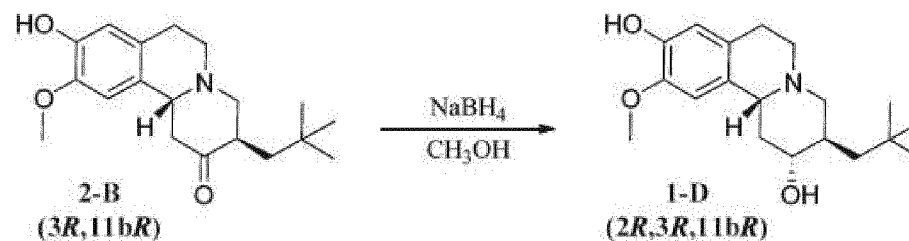
**Фиг. 8**

Пример 2: Соединение 2-B (3R,11bR) и Соединение 2-B (3S,11bS)

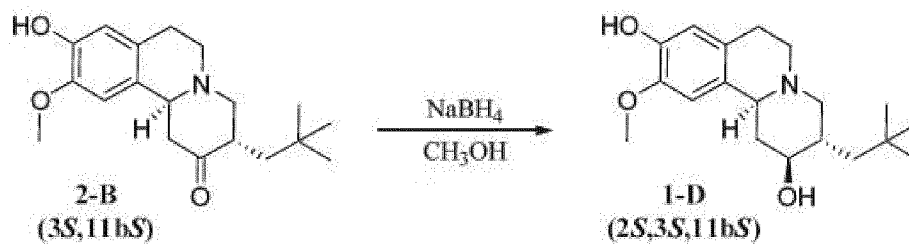


Фиг. 9

**Пример 3: Получение Соединения 1-D ( $2R,3R,11bR$ )**



**Пример 3: Получение Соединения 1-D ( $2S,3S,11bS$ )**



**Фиг. 10**

**Пример 4: Получение Соединения 1-D (2S,3R,11bR)**



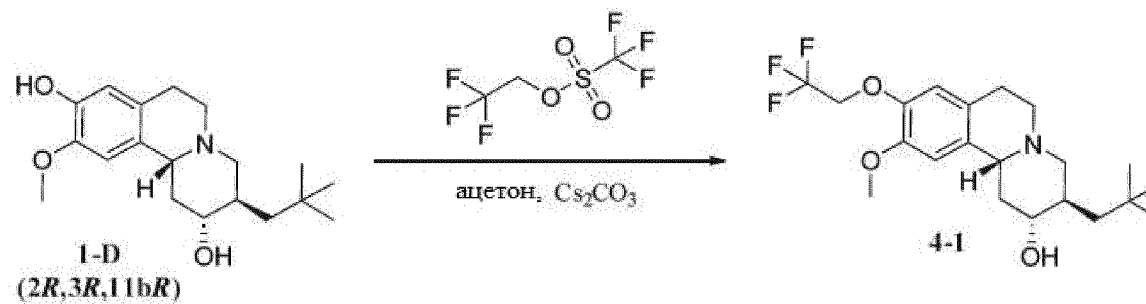
**Пример 4: Получение Соединения 1-D (2R,3S,11bS)**



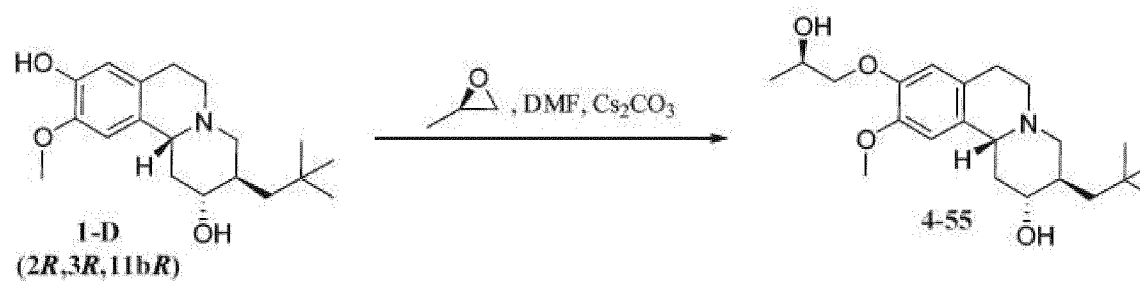
**Фиг. 11**



### Пример 5A: Получение Соединения 4-1

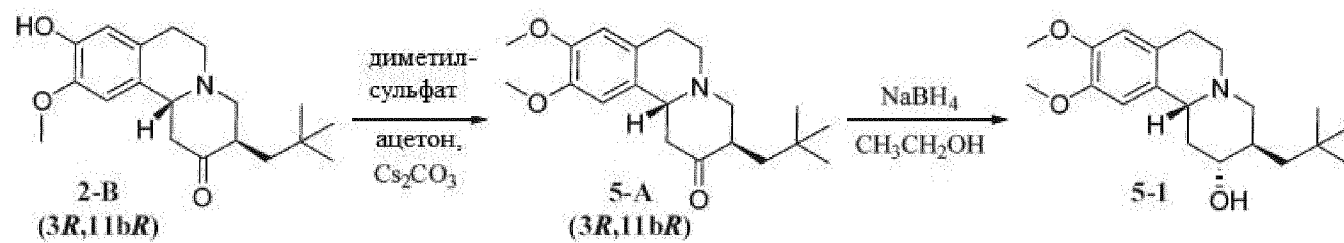


### Пример 5F: Получение Соединения 4-55

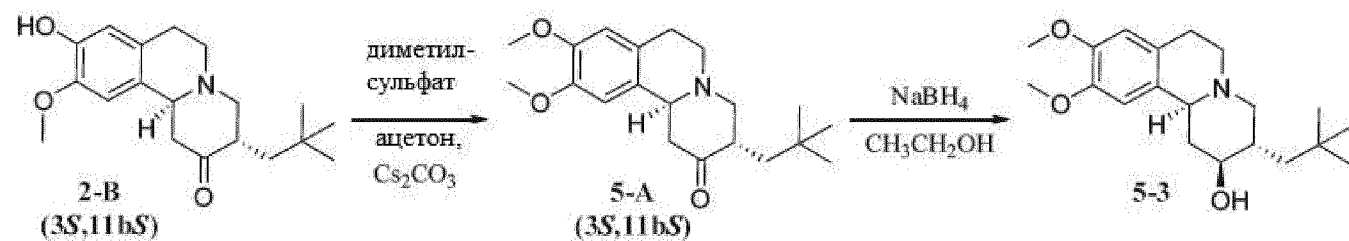


Фиг. 12

**Пример 7: Получение Соединения 5-1**

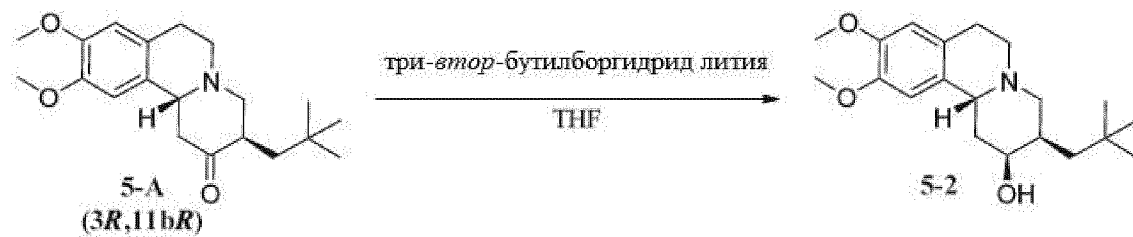


**Пример 8: Получение Соединения 5-3**

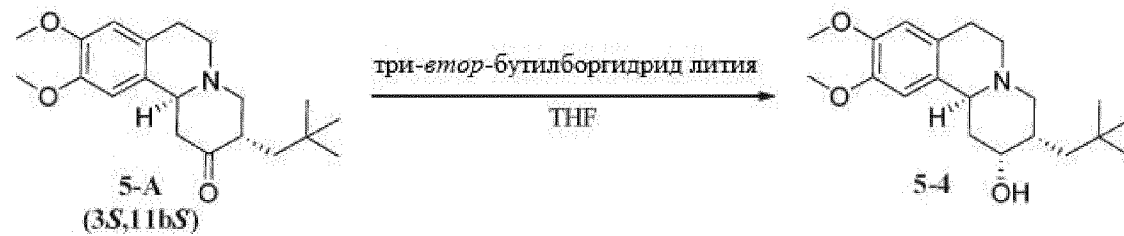


**Фиг. 13**

### Пример 9: Получение Соединения 5-2

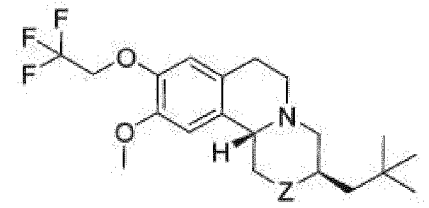


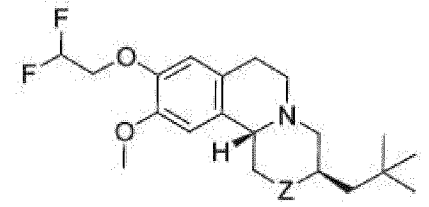


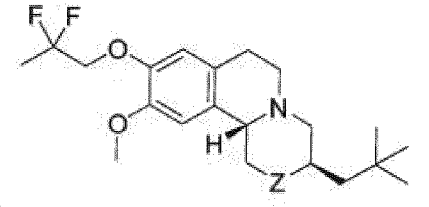




### Пример 10: Получение Соединения 5-4



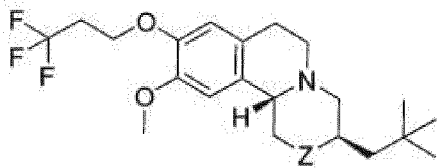


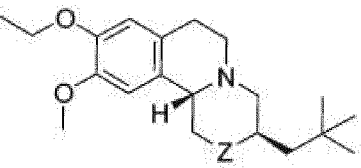


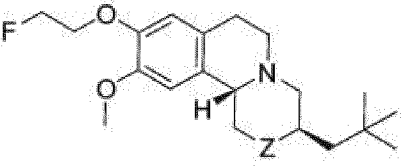


Фиг. 14

### Сравнение значений VMAT2 Ki (нМ)

Соединение формулы (I) относительно соединения сравнения	№ соед.	Группа Z	VMAT Ki (нМ)	Улучшение активности
	4-1		2.4	6.7x
	4-1C		16	
	4-13		2.2	12.3x
	4-13C		27	
	4-14		2.6	5.8x
	4-14C		15	

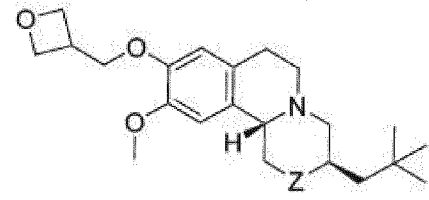


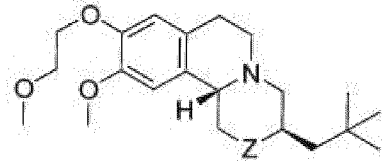


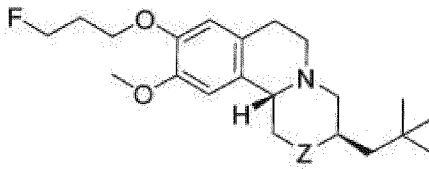


Фиг. 15

### Сравнение значений VMAT2 Ki (нМ)

Соединение формулы (I) относительно соединения сравнения	№ соед.	Группа Z	VMAT Ki (нМ)	Улучшение активности
	4-15		1.1	10.0x
	4-15C		11	
	4-17		1.1	8.1x
	4-17C		8.9	
	4-18		5.5	5.3x
	4-18C		29	

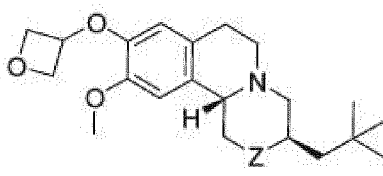


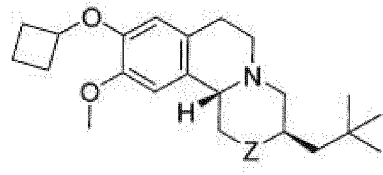


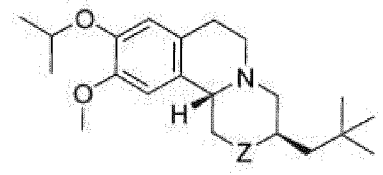


Фиг. 16

### Сравнение значений VMAT2 Ki (нМ)

Соединение формулы (I) относительно соединения сравнения	№ соед.	Группа Z	VMAT Ki (нМ)	Улучшение активности
	4-22		14	6.6x
	4-22C		93	
	4-26		14	12.1x
	4-26C		169	
	4-28		0.48	7.1x
	4-28C		3.4	

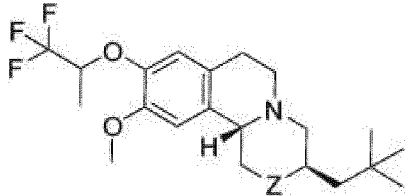


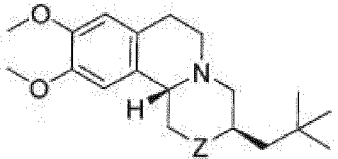


Фиг. 17

### Сравнение значений VMAT2 Ki (нМ)

Соединение формулы (I) относительно соединения сравнения	№ соед.	Группа Z	VMAT Ki (нМ)	Улучшение активности
	4-30		12	20.9x
	4-30C		251	
	4-32		0.59	5.8x
	4-32C		3.4	
	4-38		3.7	7.0x
	4-38C		26	

Фиг. 18

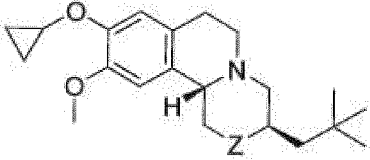


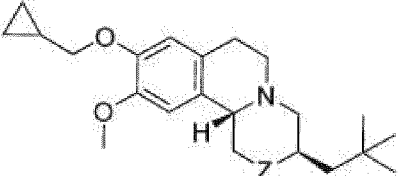


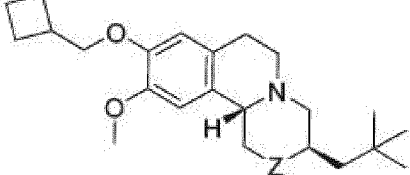


### Сравнение значений VMAT2 Ki (нМ)

Соединение формулы (I) относительно соединения сравнения	№ соед.	Группа Z	VMAT Ki (нМ)	Улучшение активности
	4-39		12	15.1x
	4-39C		181	
	5-1		6.6	4.4x
	5-1C		29	

Фиг. 19

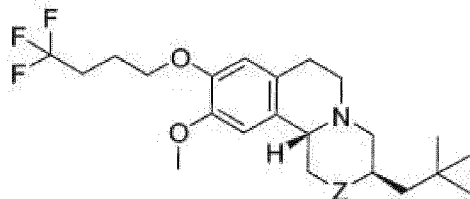


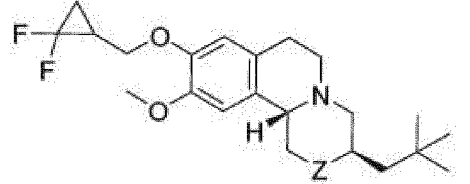




### Сравнение значений VMAT2 Ki (нМ)

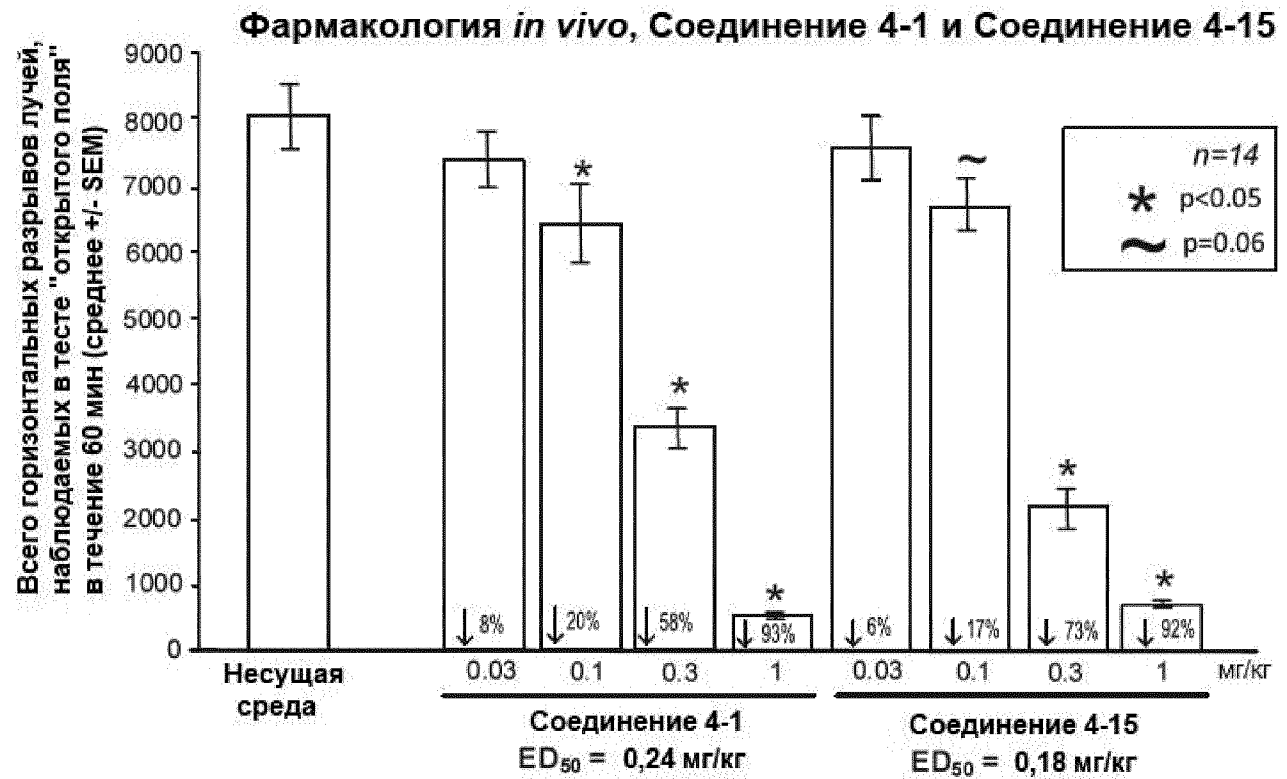
Соединение формулы (I) относительно соединения сравнения	№ соед.	Группа Z	VMAT Ki (нМ)	Улучшение активности
	4-27		1.0	4.4x
	4-27C		4.4	
	4-88		0.68	4.1x
	4-88C		2.8	
	4-119		0.29	9.7x
	4-119C		2.8	

Фиг. 20

### Сравнение значений VMAT2 Ki (нМ)

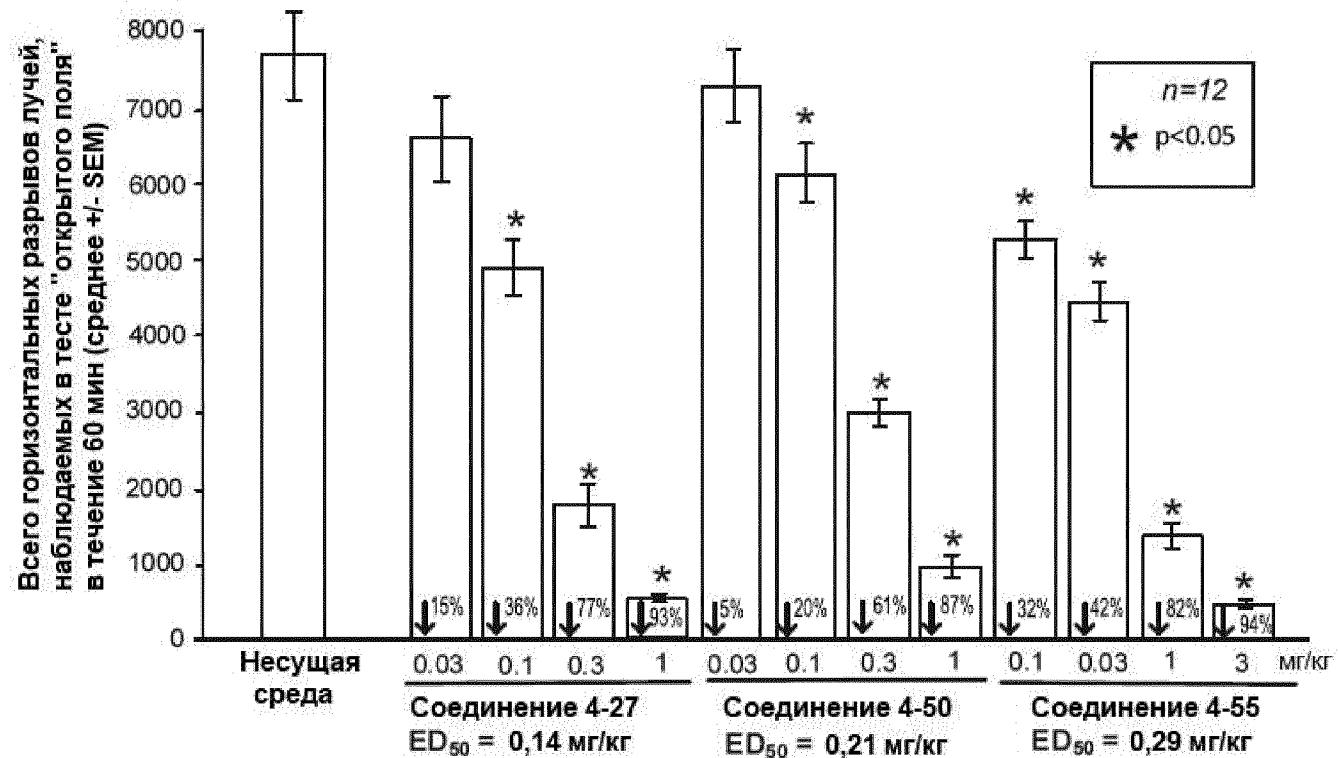
Соединение формулы (I) относительно соединения сравнения	№ соед.	Группа Z	VMAT Ki (нМ)	Улучшение активности
	4-120		1.5	13.3x
	4-120C		20	
	4-121		0.82	6.0x
	4-121C		4.9	

Фиг. 21



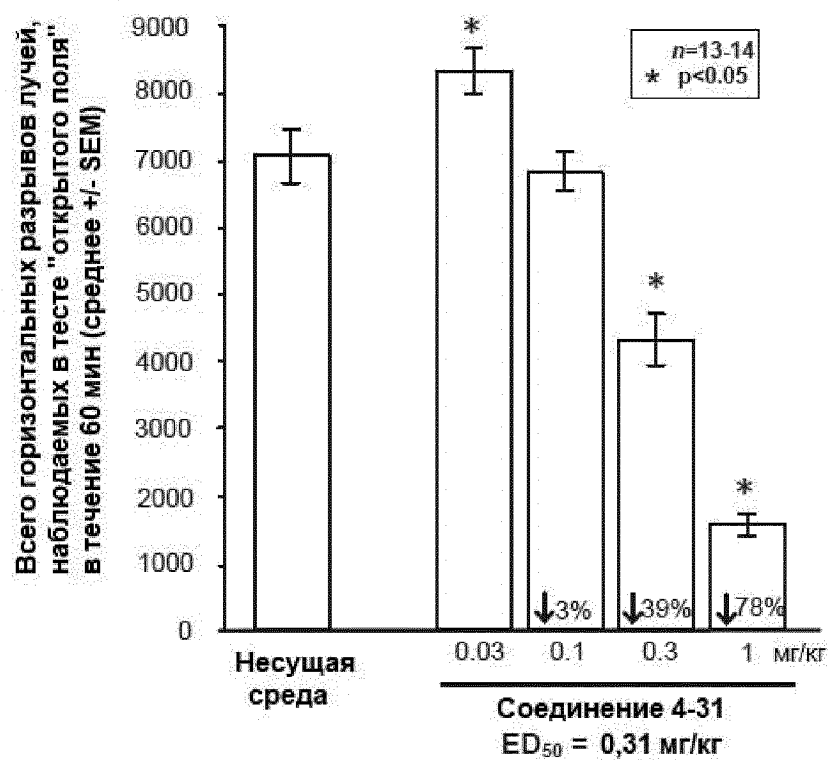
**Фиг. 22**

Фармакология in vivo, Соединение 4-27 и Соединение 4-50



Фиг. 23

## Фармакология in vivo, Соединение 4-31



ФИГ. 24