

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393433 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.26(22) Дата подачи заявки  
2022.07.12(51) Int. Cl. C07D 241/36 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/498 (2006.01)

## (54) ГИДРОГЕНИЗИРОВАННЫЕ ХИНОКСАЛИНЫ

(31) 2021-115550

(32) 2021.07.13

(33) JP

(86) PCT/JP2022/027396

(87) WO 2023/286768 2023.01.19

(71) Заявитель:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)

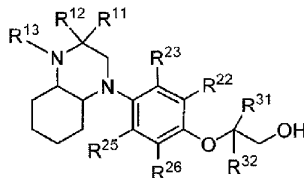
(72) Изобретатель:

Синохара Томоити, Нисияма Цуйоси  
(JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложено терапевтическое средство для лечения СДВГ, имеющее эффективность, сравнимую с эффективностью стимуляторов центральной нервной системы, и такой же низкий риск лекарственной зависимости и злоупотребления, как и существующие стимуляторы нервной системы, не относящейся к центральной, более конкретно соединение, представленное формулой [I]



где каждый символ имеет значение, как определено в описании, или его соль.

A1

202393433

202393433

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580092EA/55

### ГИДРОГЕНИЗИРОВАННЫЕ ХИНОКСАЛИНЫ

[Область техники]

[0001]

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, более конкретно к гетероциклическому соединению, обладающему ингибирующей активностью в отношении обратного захвата серотонина, норэпинефрина и/или дофамина.

[Уровень техники]

[0002]

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) представляет собой нарушение развития, основными симптомами которого являются невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Распространенность, по оценкам, составляет 5% у детей и 2,5% у взрослых (NPL 1), и сообщалось, что более 65% пациентов с диагнозом СДВГ в детстве продолжают иметь симптомы СДВГ во взрослой жизни (NPL 2).

Сообщалось, что СДВГ может вызывать различные вторичные и коморбидные расстройства в дополнение к своим основным симптомам по мере взросления пациентов (NPL 3). В целом, у пациентов с СДВГ более распространены расстройства настроения, тревожные расстройства, расстройства экстернализации или расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, а также множество трудностей в повседневной жизни с точки зрения независимости, образования, статуса занятости, экономического статуса и тому подобного (NPL 4).

Для преодоления таких расстройств считается необходимым установить диагноз и начать лечение на ранней стадии.

Считается, что моноаминергические нервные системы, такие как дофаминовая нервная система, участвуют в патогенезе СДВГ, а в лечении лекарственными средствами СДВГ в основном используются лекарственные средства, действующие на моноаминовые нервные системы, такие как стимуляторы центральной нервной системы (амфетамин, метамфетамин, метилфенидат и их производные, и так далее) и стимуляторы нервной системы, не относящейся к центральной (атомоксетин, гуанфацин, клонидин и так далее).

Стимуляторы центральной нервной системы демонстрируют превосходную эффективность (мгновенную эффективность, эффект), но имеют риск развития лекарственной зависимости и злоупотребления, а продолжительность их эффективности непродолжительна. Стимуляторы нервной системы, не относящейся к центральной, имеют низкий риск развития лекарственной зависимости и злоупотребления, но требуется время для стабилизации их эффективности.

Что касается стимуляторов нервной системы, не относящейся к центральной, атомоксетин (ингибитор обратного захвата норэпинефрина) используется в качестве препарата первой линии или препарата второй линии, когда стимуляторы центральной нервной системы неэффективны или их побочные эффекты непереносимы. Также можно

использовать антидепрессант бупропион (ингибитор обратного захвата норэпинефрина и дофамина) (NPL 5). Кроме того, сообщалось, что серотонин нервной системы участвует в импульсивности, которая является одним из основных симптомов СДВГ (NPL 6), и сообщалось, что симптом, подобный импульсивности, в модели СДВГ на животных подавляется ингибитором обратного захвата серотонина (NPL 7).

В PTL 1 и PTL 2 раскрыты гетероциклические соединения в качестве терапевтических препаратов для лечения заболеваний, связанных с центральной нервной системой.

[Список цитируемой литературы]

[Патентная литература]

[0003]

[PTL 1] WO2012/036253

[PTL 2] WO2013/137479

[Непатентная литература]

[0004]

[NPL 1] Lancet, 395, 450-462, 2020

[NPL 2] Psycho Med., 36(2), 159-65, 2006

[NPL 3] Japanese journal of clinical psychopharmacology, 17(09), 1229-1236, 2014

[NPL 4] Japanese journal of clinical psychopharmacology, 15(11), 1811-1820, 2012

[NPL 5] Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Aug 1; 10:1439-49

[NPL 6] Neurochemistry International 82 (2015) 52-68

[NPL 7] Pharmacol Biochem Behav., 105, 89-97, 2013

[Сущность изобретения]

[Техническая задача]

[0005]

Целью настоящего изобретения является создание терапевтического средства для лечения СДВГ, обладающего эффективностью, сравнимой с эффективностью стимуляторов центральной нервной системы, и таким же низким риском развития лекарственной зависимости и злоупотребления, как например у существующих стимуляторов нервной системы, не относящейся к центральной.

Другой целью настоящего изобретения является создание лекарственного средства с превосходными фармакокинетическими свойствами (высокая метаболическая стабильность, длительное время удержания эффективной концентрации в крови, низкая скорость связывания с белками, низкая степень ингибирования СУР) и устойчивым фармакологическим действием, приводящим к длительному эффекту при меньшем взаимодействии лекарственного средства, меньшей дозе и более низкой концентрации лекарственного средства в крови.

[Решение задачи]

[0006]

В результате проведения обширных исследований для решения вышеупомянутых

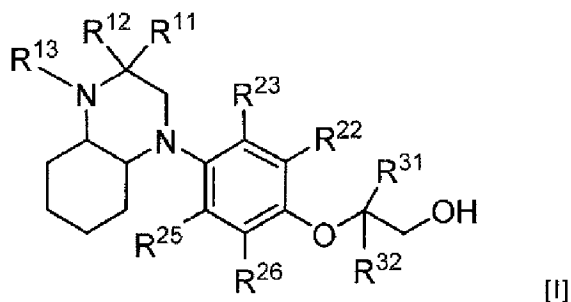
задач авторам настоящего изобретения удалось синтезировать гетероциклическое соединение, имеющее структуру, представленную следующей общей формулой, в котором гидроксизетоксигруппа присоединена к арильной группе, которое можно использовать для получения желаемого лекарственного средства.

Настоящее изобретение было завершено на основе этих результатов.

[0007]

А именно, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

[1-1] Соединение, представленное формулой [I]:



где

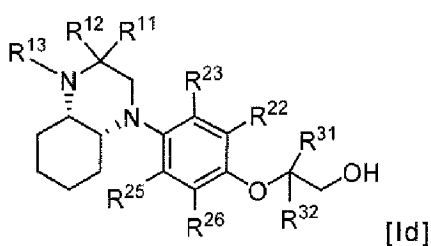
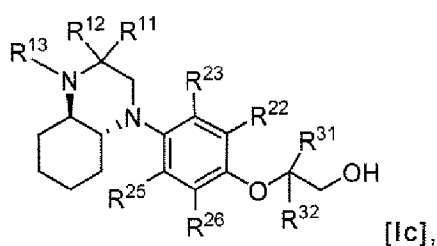
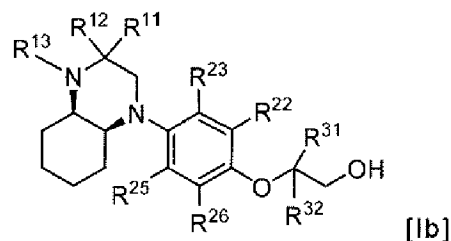
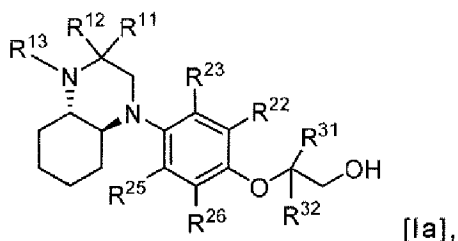
$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют 3-8-членный циклоалкан;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, или  $R^{22}$  и  $R^{23}$  образуют 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, вместе со смежным с ним бензольным кольцом;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген,

или его соль.

[1-2] Соединение по пункту [1-1], где формула [I] выбрана из следующей формулы [Ia], формулы [Ib], формулы [Ic] или формулы [Id]:



где каждый символ имеет значения, определенные выше,  
или его соль.

[1-3] Соединение по пункту [1-1] или [1-2], где в формуле [I],

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или метил, или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют циклобутил;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, фтор, хлор, метил или метокси, или  $R^{22}$  и  $R^{23}$  вместе со смежным бензольным кольцом образуют бензофуран;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или фтор;

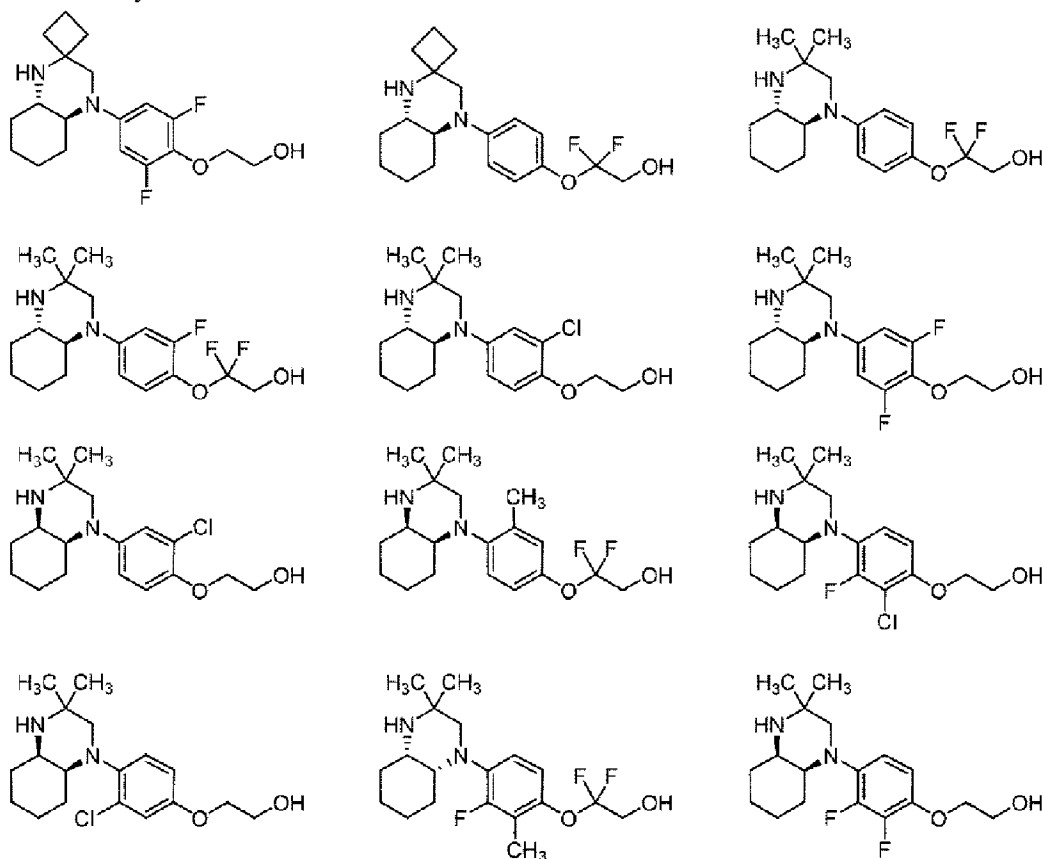
или его соль.

[1-4] Соединение по любому из пунктов [1-1] - [1-3], где в формуле [I],

два или более из  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  представляют собой водород,

или его соль.

[1-5] Соединение по любому из пунктов [1-1] - [1-4], которое выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соль.

[2] Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

[3-1] Средство для лечения, профилактики и/или диагностики расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов, включающее соединение по любому из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль в качестве активного ингредиента.

[3-2] Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [3-1], где расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства Туретта, расстройства аутистического спектра, синдрома Аспергера, депрессии; симптомов депрессии при расстройстве адаптации; тревожности при расстройстве адаптации, тревожности, связанной с различными расстройствами, генерализованного тревожного расстройства, фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, ипохондрии, диссоциативной амнезии, избегающего расстройства личности, телесного дисморфического расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, химической зависимости, боли, фибромиалгии, апатии, болезни Альцгеймера, нарушения памяти, болезни Паркинсона, синдрома беспокойных ног, эндокринного расстройства, гипертензии, вазоспазма, мозжечковой атаксии, расстройства желудочно-кишечного тракта, негативных симптомов при шизофрении, аффективных расстройств при шизофрении, когнитивной дисфункции при шизофрении, предменструального синдрома, стрессового недержания мочи, ургентного недержания мочи, расстройств контроля над побуждениями, трихотилломании, клептомании, игровой зависимости, кластерной головной боли, мигрени, хронической пароксизмальной гемикрании, хронической усталости, преждевременной эякуляции, мужской импотенции, нарколепсии, первичной гиперсомнии, атонического припадка, синдрома апноэ во сне и головной боли.

[3-3] Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [3-2], где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства; биполярного расстройства I типа; биполярного расстройства II типа; смешанного биполярного расстройства; дистимического расстройства; быстрой цикличности; атипичной депрессии; сезонного аффективного расстройства; послеродовой депрессии; легкой депрессии; рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства; рефрактерной депрессии. хронической депрессии; терапевтически резистентной депрессии; аффективного расстройства, вызванного алкоголем; смешанного тревожно-депрессивного расстройства; депрессий, связанных с различными расстройствами, такими как синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, синдром аменореи-галактореи, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная деменция, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, диабет, вирусная инфекция, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ишемическая болезнь сердца, боль и рак; депрессии среднего возраста; депрессии в пожилом возрасте; детской и подростковой депрессии; и депрессии, вызванной лекарственным средством, таким как интерферон.

[3-4] Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [3-2], где тревожность, связанная с различными расстройствами, выбрана из группы, состоящей из травмы головы, инфекции головного мозга, заболевания внутреннего уха, сердечной недостаточности, аритмии, гиперэпинефрии, гипертиреозидизма, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

[3-5] Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [3-2], где боль выбрана из группы, состоящей из хронической боли, психогенной боли, нейропатической боли, фантомной боли, постгерпетической невралгии, синдрома травматической шеи, боли при повреждении спинного мозга, невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии.

[4-1] Фармацевтическая композиция для лечения, профилактики и/или диагностики расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов, включающая соединение по любому из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль в качестве активного ингредиента.

[4-2] Фармацевтическая композиция для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [4-1], где расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства Туретта, расстройства аутистического спектра, синдрома Аспергера, депрессии; симптомов депрессии при расстройстве адаптации; тревожности при расстройстве адаптации, тревожности, связанной с различными расстройствами, генерализованного тревожного расстройства, фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, ипохондрии, диссоциативной амнезии, избегающего расстройства личности, телесного дисморфического расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, химической зависимости, боли, фибромиалгии, апатии, болезни Альцгеймера, нарушения памяти, болезни Паркинсона, синдрома беспокойных ног, эндокринного расстройства, гипертензии, вазоспазма, мозжечковой атаксии, расстройства желудочно-кишечного тракта, негативных симптомов при шизофрении, аффективных расстройств при шизофрении, когнитивной дисфункции при шизофрении, предменструального синдрома, стрессового недержания мочи, ургентного недержания мочи, расстройств контроля над побуждениями, трихотилломании, клептомании, игровой зависимости, кластерной головной боли, мигрени, хронической пароксизмальной гемикрании, хронической усталости, преждевременной эякуляции, мужской импотенции, нарколепсии, первичной гиперсомнии, атонического припадка, синдрома апноэ во сне и головной боли.

[4-3] Фармацевтическая композиция для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [4-2], где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства; биполярного расстройства I типа; биполярного расстройства II типа; смешанного биполярного расстройства; дистимического расстройства; быстрой цикличности; атипичной депрессии; сезонного аффективного расстройства; послеродовой депрессии; легкой депрессии; рекуррентного кратковременного депрессивного

расстройства; рефрактерной депрессии.хронической депрессии; терапевтически резистентной депрессии; аффективного расстройства, вызванного алкоголем; смешанного тревожно-депрессивного расстройства; депрессий, связанных с различными расстройствами, такими как синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, синдром аменореи-галактореи, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная деменция, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, диабет, вирусная инфекция, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ишемическая болезнь сердца, боль и рак; депрессии среднего возраста; депрессии в пожилом возрасте; детской и подростковой депрессии; и депрессии, вызванной лекарственным средством, таким как интерферон.

[4-4] Фармацевтическая композиция для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [4-2], где тревожность, связанная с различными расстройствами, выбрана из группы, состоящей из травмы головы, инфекции головного мозга, заболевания внутреннего уха, сердечной недостаточности, аритмии, гиперэпинефрии, гипертиреозидизма, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

[4-5] Фармацевтическая композиция для лечения, профилактики и/или диагностики по пункту [4-2], где боль выбрана из группы, состоящей из хронической боли, психогенной боли, нейропатической боли, фантомной боли, постгерпетической невралгии, синдрома травматической шеи, боли при повреждении спинного мозга, невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии.

[5-1] Способ лечения, профилактики и/или диагностики расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов [1-1]-[1-5] или его соли.

[5-2] Способ по пункту [5-1], где расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства Туретта, расстройства аутистического спектра, синдрома Аспергера, депрессии; симптомов депрессии при расстройстве адаптации; тревожности при расстройстве адаптации, тревожности, связанной с различными расстройствами, генерализованного тревожного расстройства, фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, ипохондрии, диссоциативной амнезии, избегающего расстройства личности, телесного дисморфического расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, химической зависимости, боли, фибромиалгии, апатии, болезни Альцгеймера, нарушения памяти, болезни Паркинсона, синдрома беспокойных ног, эндокринного расстройства, гипертензии, вазоспазма, мозжечковой атаксии, расстройства желудочно-кишечного тракта, негативных симптомов при шизофрении, аффективных расстройств при шизофрении, когнитивной дисфункции при шизофрении, предменструального синдрома, стрессового недержания мочи, ургентного недержания мочи, расстройств контроля над побуждениями, трихотилломании, клептомании, игровой зависимости, кластерной головной боли,



мигрени, хронической пароксизмальной гемикрании, хронической усталости, преждевременной эякуляции, мужской импотенции, нарколепсии, первичной гиперсомнии, атонического припадка, синдрома апноэ во сне и головной боли.

[5-3] Способ по пункту [5-2], где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства; биполярного расстройства I типа; биполярного расстройства II типа; смешанного биполярного расстройства; дистимического расстройства; быстрой цикличности; атипичной депрессии; сезонного аффективного расстройства; послеродовой депрессии; легкой депрессии; рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства; рефрактерной депрессии. хронической депрессии; терапевтически резистентной депрессии; аффективного расстройства, вызванного алкоголем; смешанного тревожно-депрессивного расстройства; депрессий, связанных с различными расстройствами, такими как синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, синдром аменореи-галактореи, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная деменция, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, диабет, вирусная инфекция, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ишемическая болезнь сердца, боль и рак; депрессии среднего возраста; депрессии в пожилом возрасте; детской и подростковой депрессии; и депрессии, вызванной лекарственным средством, таким как интерферон.

[5-4] Способ по пункту [5-2], где тревожность, связанная с различными расстройствами, выбрана из группы, состоящей из травмы головы, инфекции головного мозга, заболевания внутреннего уха, сердечной недостаточности, аритмии, гиперэпинефрии, гипертиреозидизма, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

[5-5] Способ по пункту [5-2], где боль выбрана из группы, состоящей из хронической боли, психогенной боли, нейропатической боли, фантомной боли, постгерпетической невралгии, синдрома травматической шеи, боли при повреждении спинного мозга, невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии.

[6-1] Соединение по любому из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль для применения при лечении, профилактики и/или диагностике расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов.

[6-2] Соединение по пункту [6-1] или его соль, где расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства Туретта, расстройства аутистического спектра, синдрома Аспергера, депрессии; симптомов депрессии при расстройстве адаптации; тревожности при расстройстве адаптации, тревожности, связанной с различными расстройствами, генерализованного тревожного расстройства, фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, ипохондрии, диссоциативной амнезии, избегающего расстройства личности, телесного дисморфического расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, химической зависимости, боли, фибромиалгии, апатии. болезни Альцгеймера, нарушения памяти, болезни Паркинсона, синдрома беспокойных ног, эндокринного расстройства, гипертензии,

вазоспазма, мозжечковой атаксии, расстройства желудочно-кишечного тракта, негативных симптомов при шизофрении, аффективных расстройств при шизофрении, когнитивной дисфункции при шизофрении, предменструального синдрома, стрессового недержания мочи, ургентного недержания мочи, расстройств контроля над побуждениями, трихотилломании, клептомании, игровой зависимости, кластерной головной боли, мигрени, хронической пароксизмальной гемикрании, хронической усталости, преждевременной эякуляции, мужской импотенции, нарколепсии, первичной гиперсомнии, атонического припадка, синдрома апноэ во сне и головной боли.

[6-3] Соединение по пункту [6-2] или его соль, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства; биполярного расстройства I типа; биполярного расстройства II типа; смешанного биполярного расстройства; дистимического расстройства; быстрой цикличности; атипичной депрессии; сезонного аффективного расстройства; послеродовой депрессии; легкой депрессии; рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства; рефрактерной депрессии. хронической депрессии; терапевтически резистентной депрессии; аффективного расстройства, вызванного алкоголем; смешанного тревожно-депрессивного расстройства; депрессий, связанных с различными расстройствами, такими как синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, синдром аменореи-галактореи, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная деменция, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, диабет, вирусная инфекция, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ишемическая болезнь сердца, боль и рак; депрессии среднего возраста; депрессии в пожилом возрасте; детской и подростковой депрессии; и депрессии, вызванной лекарственным средством, таким как интерферон.

[6-4] Соединение по пункту [6-2] или его соль, где тревожность, связанная с различными расстройствами, выбрана из группы, состоящей из травмы головы, инфекции головного мозга, заболевания внутреннего уха, сердечной недостаточности, аритмии, гиперэпинефрии, гипертиреозидизма, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

[6-5] Соединение по пункту [6-2] или его соль, где боль выбрана из группы, состоящей из хронической боли, психогенной боли, нейропатической боли, фантомной боли, постгерпетической невралгии, синдрома травматической шеи, боли при повреждении спинного мозга, невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии.

[7-1] Применение соединения по любому из пунктов [1-1] - [1-5] или его соли в получении лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов.

[7-2] Применение по пункту [7-1], где расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства Туретта, расстройства аутистического спектра, синдрома Аспергера, депрессии; симптомов депрессии при расстройстве адаптации; тревожности при расстройстве адаптации, тревожности, связанной с различными расстройствами, генерализованного тревожного

расстройства, фобии, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, ипохондрии, диссоциативной амнезии, избегающего расстройства личности, телесного дисморфического расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, химической зависимости, боли, фибромиалгии, апатии, болезни Альцгеймера, нарушения памяти, болезни Паркинсона, синдрома беспокойных ног, эндокринного расстройства, гипертензии, вазоспазма, мозжечковой атаксии, расстройства желудочно-кишечного тракта, негативных симптомов при шизофрении, аффективных расстройств при шизофрении, когнитивной дисфункции при шизофрении, предменструального синдрома, стрессового недержания мочи, ургентного недержания мочи, расстройств контроля над побуждениями, трихотилломании, клептомании, игровой зависимости, кластерной головной боли, мигрени, хронической пароксизмальной гемикрании, хронической усталости, преждевременной эякуляции, мужской импотенции, нарколепсии, первичной гиперсомнии, атонического припадка, синдрома апноэ во сне и головной боли.

[7-3] Применение по пункту [7-2], где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства; биполярного расстройства I типа; биполярного расстройства II типа; смешанного биполярного расстройства; дистимического расстройства; быстрой цикличности; атипичной депрессии; сезонного аффективного расстройства; послеродовой депрессии; легкой депрессии; рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства; рефрактерной депрессии. хронической депрессии; терапевтически резистентной депрессии; аффективного расстройства, вызванного алкоголем; смешанного тревожно-депрессивного расстройства; депрессий, связанных с различными расстройствами, такими как синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, синдром аменореи-галактореи, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная деменция, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, диабет, вирусная инфекция, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ишемическая болезнь сердца, боль и рак; депрессии среднего возраста; депрессии в пожилом возрасте; детской и подростковой депрессии; и депрессии, вызванной лекарственным средством, таким как интерферон.

[7-4] Применение по пункту [7-2], где тревожность, связанная с различными расстройствами, выбрана из группы, состоящей из травмы головы, инфекции головного мозга, заболевания внутреннего уха, сердечной недостаточности, аритмии, гиперэpineфрии, гипертиреозидизма, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

[7-5] Применение по пункту [7-2], где боль выбрана из группы, состоящей из хронической боли, психогенной боли, нейропатической боли, фантомной боли, постгерпетической невралгии, синдрома травматической шеи, боли при повреждении спинного мозга, невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии.

[8] Применение соединения по любому из пунктов [1-1] - [1-5] или его соли в качестве ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата норэpineфрина и/или ингибитора обратного захвата дофамина.

[Эффект изобретения]

[0008]

Ожидается, что лекарственные средства, ингибирующие обратный захват серотонина, норэпинефрина и/или дофамина с соответствующей силой действия и скоростью, будут терапевтическими препаратами, обладающими комбинацией превосходных свойств как стимуляторов, так и нестимуляторов.

Настоящее соединение ингибирует обратный захват трех упомянутых выше моноаминов в эффективном и оптимальном соотношении в исследованиях *in vitro*. Кроме того, настоящее соединение обладает эффектом непрерывного повышения внеклеточных уровней моноаминов в префронтальной коре и полосатом теле от низких доз при пероральном введении в исследовании микродиализа *in vivo* на крыс. Кроме того, настоящее соединение демонстрирует эффект улучшения от низких доз при пероральном введении при оценке улучшения симптомов, подобных гиперактивности и импульсивности у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной гипертензией (SHRSP).

[Описание вариантов осуществления]

[0009]

Термины и фразы, используемые в настоящем описании, будут подробно описаны ниже.

[0010]

В настоящем описании «галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительно им является фтор, хлор или бром, и более предпочтительно фтор или хлор.

[0011]

В настоящем описании «C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой линейный или разветвленный алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), и его конкретные примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил и тому подобное.

Кроме того, «C<sub>1-6</sub> алкил» включает C<sub>1-6</sub> алкил, в котором от 1 до 7 атомов водорода замещены атомами дейтерия.

[0012]

В настоящем описании «C<sub>1-6</sub> алкокси» представляет собой линейный или разветвленный алкокси, имеющий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), и его конкретные примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, изопентокси, неопентокси, н-гексилокси, изогексилокси, 3-метилпентокси и тому подобное.

[0013]

В настоящем описании «C<sub>3-8</sub> циклоалкан» представляет собой циклоалкан, имеющий от 3 до 8 атомов углерода (C<sub>3-8</sub>), и его конкретные примеры включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан и тому подобное.

[0014]

В настоящем описании «9-10-членная бициклическая кольцевая система, содержащая атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, вместе с бензольным кольцом», представляет собой конденсированное кольцо, состоящее из насыщенного или ненасыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, и бензольное кольцо, и его конкретные примеры включают бензофуран, дигидробензофуран, бензопиран, дигидробензопиран и тому подобное.

[0015]

В настоящем описании «защитная группа» особо не ограничена, пока она действует как защитная группа, и ее примеры включают алкильные группы (например, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил и ацетилметил); алкил(алкенил)карбонильные группы (например, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, пивалоил, валерил, изовалерил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, акрилоил, пропиолоил, метакрилоил, кротоноил, изокротоноил и (E)-2-метил-2-бутеноил); арилкарбонильные группы (например, бензоил,  $\alpha$ -нафтоил,  $\beta$ -нафтоил, 2-бромбензоил, 4-хлорбензоил, 2,4,6-триметилбензоил, 4-толуоил, 4-анизоил, 4-нитробензоил, 2-нитробензоил, 2-(метоксикарбонил)бензоил и 4-фенилбензоил); тетрагидро(тио)пиранил(фуранил) группы (например, тетрагидропиран-2-ил и 3-бромтетрагидропиран-2-ил); силильные группы (например, триметилсилил, триэтилсилил, изопропилдиметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, метилдиизопропилсилил, метил-ди-трет-бутилсилил, триизопропилсилил, дифенилметилсилил, дифенилбутилсилил, дифенилизопропилсилил, фенилдиизопропилсилил, трифенилсилил и ди-трет-бутилизобутилсилил); алкоксиметильные группы (например, метоксиметил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, бутоксиметил, трет-бутоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил и бис(2-хлорэтокси)метил); аралкильные группы (например, бензил,  $\alpha$ -нафтилметил,  $\beta$ -нафтилметил, дифенилметил, трифенилметил,  $\alpha$ -нафтилдифенилметил, 9-антрилметил, 4-метилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 3,4,5-триметилбензил, 4-метоксибензил, 4-метоксифенилдифенилметил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил и 4-цианобензил); карбаматные группы (например, трет-бутилкарбамат, аллилкарбамат и бензилкарбамат); и тому подобное.

[0016]

В настоящем описании «силильная защитная группа» особо не ограничена, пока она действует как защитная группа, содержащая кремний, и ее примеры включают триметилсилил, триэтилсилил, изопропилдиметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, метилдиизопропилсилил, метил-ди-трет-бутилсилил, триизопропилсилил, дифенилметилсилил, дифенилбутилсилил, дифенилизопропилсилил, фенилдиизопропилсилил, трифенилсилил, ди-трет-бутилизобутилсилил и тому подобное.

[0017]

В настоящем описании «защитный агент» конкретно не ограничен при условии, что он может вводить защитную группу в целевую функциональную группу, и его примеры включают алкилирующие агенты (например, диметилсульфат, диазометан, метилбромид, метилйодид, реагент Меервейна, метилтрифторметансульфонат, этилбромид, изобутилен, 2-гидроксиэтилбромид); алкил(алкенил)карбонилирующие агенты (например, уксусный ангидрид, ацетилхлорид, кетен, пропионилхлорид, бутирилхлорид, пивалоилхлорид, хлорацетилхлорид, трифторуксусный ангидрид); арилкарбонилирующие агенты (например, бензоилхлорид, бензойный ангидрид, бензоилцианид,  $\alpha$ -нафтоилхлорид); тетрагидро(тио)пиранилирующие(фуранилирующие) агенты (3,4-дигидро-2H-пиран, 2,3-дигидрофуран, 2-хлортетрагидрофуран); силилирующий агент (например, триметилсилилхлорид, триэтилсилилхлорид, изопропилдиметилсилилхлорид, трет-бутилдиметилсилилхлорид, метилдиизопропилсилилхлорид, метилди-трет-бутилсилилхлорид, триизопропилсилилхлорид, дифенилметилсилилхлорид, дифенилбутилсилилхлорид, дифенилизопропилсилилхлорид, фенилдиизопропилсилилхлорид, трифенилсилилхлорид или ди-трет-бутилизобутилсилилтрифлат используют с такими основаниями, как имидазол, пиридин, 2,6-рутидин и т.д.); алкоксиметилирующие агенты (например, метоксиметилхлорид, метоксиметилбромид, дидиметоксиметан, этоксиметилхлорид, 2-метоксиэтоксиметилхлорид, 2,2,2-трихлорэтоксиметилхлорид, 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид, бензилоксиэтоксиметилхлорид, этилвиниловый эфир); аралкилирующие агенты (например, бензилхлорид, бензилбромид, бензил-2,2,2-трихлорацетимидат, 4-метоксибензилхлорид, трифенилметилхлорид, трифенилметилбромид); карбаматы (например, ди-трет-бутилдикарбонат, аллилхлорформиат, диаллилдикарбонат, бензилхлорформиат, бензилдикарбонат); и тому подобное.

[0018]

В настоящем описании «агент для удаления защиты» конкретно не ограничен при условии, что он может снимать защиту с защитной группы, и его примеры включают алкильные группы (например, триметилсилилиодид, трибромид бора, хлорид алюминия/этантаниол); алкил(алкенил)карбонильные группы (например, сильнощелочной водный раствор, водный аммиак, метиламин, 2-аминоэтантаниол, тиомочевина, гидроксид тетрабутиламмония, диизобутилалюминийгидрид, литийалюминийгидрид, гидразин, комплекс диэтилового эфира трифторида бора/диметилсульфид); арилкарбонильные группы [можно использовать агенты для удаления защиты для алкил(алкенил)карбонильных групп]; тетрагидропиранильные(фуранильные) группы (например, пиридиния п-толуолсульфонат, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, трифторуксусная кислота); силильные группы (например, тетра-н-бутиламмония фторид/тетрагидрофуран, карбонат калия/метанол, 2% фтороводородная кислота, фтороводородная кислота/пиридин); алкоксиметильные группы (например, пиридиния п-толуолсульфонат, комплекс тиофенол/трифторид бора с

диэтиловым эфиром, катехолбромид бора, триметилсилилбромид, бромдиметилборан, лития тетрафторборат, хлористоводородная кислота, трифторуксусная кислота, дибромид цинка, тетрахлорид титана, триметилсилилхлорид/йодид натрия, тетрафторборная кислота, цинк, цинк/медь, литий/аммиак); аллильные группы (например, водород/палладий углерод, формиат аммония/палладий углерод, никель Ренея, триметилсилилиодид, трибромид бора, трихлорид бора, дихлордицианохинон, церия аммония нитрит); карбаматы (примеры агента для удаления защиты для трет-бутилкарбаматной группы включают хлористоводородную кислоту/этилацетат, трифторуксусную кислоту, триметилсилилиодид, хлорид алюминия/анизол и тому подобное; примеры агента для удаления защиты с аллилкарбаматной группы включают палладиевые(0) катализаторы (например, тетраакис(трифенилфосфин)палладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий и тому подобное) в сочетании с нуклеофилами (морфолин, димедон, муравьиная кислота, 2-этилгексановая кислота и тому подобное), йод/водный ацетонитрил и тому подобное; примеры агента для удаления защиты с бензилкарбаматной группы включают контактный гидролиз с палладием на углероде, триметилсилилиодидом, трифторуксусной кислотой и т.д.); и тому подобное.

[0019]

В настоящем описании «силилсодержащий защитный агент» конкретно не ограничивается при условии, что он может вводить силильную защитную группу в целевую функциональную группу, и его примеры включают триметилсилилхлорид, триэтилсилилхлорид, изопропилдиметилсилилхлорид, трет-бутилдиметилсилилхлорид, метилдиизопропилсилилхлорид, метилди-трет-бутилсилилхлорид, триизопропилсилилхлорид, дифенилметилсилилхлорид, дифенилбутилсилилхлорид, дифенилизопропилсилилхлорид, фенилдиизопропилсилилхлорид, трифенилсилилхлорид, ди-трет-бутилизобутилсилилтрилат и тому подобное.

[0020]

В настоящем описании «агент, снимающий силильную защиту», особо не ограничивается при условии, что он может удалять силильную защитную группу, и его примеры включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, фтороводородную кислоту, фторид тетра-н-бутиламмония и тому подобное.

[0021]

В настоящем описании «алкилирующий агент» конкретно не ограничен, если он может алкилировать целевую функциональную группу, и его примеры включают диметилсульфат, diazometan, метилбромид, метилйодид, реагент Меервейна, метилтрифторметансульфонат, этилбромид, изобутилен, 2-гидроксиэтилбромид и тому подобное.

[0022]

В настоящем описании «пероксид» конкретно не ограничивается при условии, что он может образовывать оксид, и его примеры включают калия пероксимоносульфат (оксон

(зарегистрированный знак)), м-хлорпербензойную кислоту (MCPBA), пербензойную кислоту, перуксусную кислоту, трифторперуксусную кислоту, периодат натрия, перекись водорода, 3,3-диметилдиоксиран, N-(бензолсульфонил)-3-фенилоксазиридин, магния монопероксифталат гексагидрат, трет-бутилгидропероксид, бромат натрия, перманганат калия, диоксид марганца, диоксид селена, триоксид хрома, перборат натрия, перрутенат тетрапропиламмония и тому подобное.

[0023]

В настоящем описании «палладиевый реагент» конкретно не ограничен, и его примеры включают четырехвалентные палладиевые катализаторы, такие как натрия гексахлорпалладия(IV) кислота тетрагидрат и калия гексахлорпалладия(IV) кислота; двухвалентные палладиевые катализаторы, такие как [аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида и дихлорметана (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (XPhos Pd G3), палладий(II) хлорид, палладий(II) бромид, палладий(II) ацетат, палладий(II) ацетилацетонат, дихлорбис(бензонитрил)палладий(II), дихлорбис(ацетонитрил)палладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлортетрааммин палладий(II), дихлор(циклоокта-1,5-диен)палладий(II) и палладий(II) трифторацетат, и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен дихлорпалладия(II) и дихлорметана; и нульвалентные палладиевые катализаторы, такие как трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ комплекс и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>). Эти реагенты палладия используются отдельно или в виде смеси двух или более из них.

[0024]

В настоящем описании «фосфиновый лиганд» особо не ограничен, и его примеры включают трифенилфосфин, три(о-толил)фосфин, три-трет-бутилфосфония тетрафторборат, трициклогексилфосфоний тетрафторборат, пентафенил(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos), бис[2-(дифенилфосфино)фенил]эфир (DPEPhos), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (XPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (RuPhos), и тому подобное.

[0025]

В настоящем описании «восстановитель» не ограничен при условии, что он может восстанавливать целевую функциональную группу, и его примеры включают литийалюминийгидрид, диизобутилалюминийгидрид, натрия дигидробис(2-метоксиэтокси)алюминат, боргидрид лития и тому подобное.

[0026]

В настоящем описании примеры «основания» включают неорганическое основание, органическое основание и тому подобное. Примеры «неорганического основания»



включают гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксид щелочноземельного металла (например, гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия и карбонат калия), карбонат щелочноземельного металла (например, карбонат магния и карбонат кальция), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфат щелочного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия), фосфат щелочноземельных металлов (например, фосфат магния и фосфат кальция) и тому подобное. Примеры «органического основания» включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и диизопропилэтиламин), пиколин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и тому подобное.

[0027]

В настоящем описании примеры «уходящей группы» включают галоген,  $C_{1-18}$  алкансульфонил, низший алкансульфонилокси, арилсульфонилокси, аралкилсульфонилокси, пергалоалкансульфонилокси, сульфонио, толуолсульфонилокси и тому подобное. Предпочтительной уходящей группой является галоген.

[0028]

«Галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0029]

Примеры « $C_{1-18}$  алкансульфонила» включают линейный или разветвленный алкансульфонил, имеющий от 1 до 18 атомов углерода ( $C_{1-18}$ ), и его конкретные примеры включают метансульфонил, 1-пропансульфонил, 2-пропансульфонил, бутансульфонил, циклогексансульфонил, додекансульфонил, октадекансульфонил и тому подобное.

[0030]

Примеры «низшего алкансульфонилокси» включают линейный или разветвленный алкансульфонилокси, имеющий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), и его конкретные примеры включают метансульфонилокси, этансульфонилокси, 1-пропансульфонилокси, 2-пропансульфонилокси, 1-бутансульфонилокси, 3-бутансульфонилокси, 1-пентансульфонилокси, 1-гексансульфонилокси и тому подобное.

[0031]

Примеры «арилсульфонилокси» включают фенилсульфонилокси, необязательно имеющий от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из линейного или разветвленного алкила, имеющего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), линейного или разветвленного алкокси, имеющего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), нитро и галогена, в качестве заместителя на фенильном кольце, нафтилсульфонилокси и тому подобное. Конкретные примеры «фенилсульфонилокси, необязательно имеющего заместитель(заместители)», включают фенилсульфонилокси, 4-метилфенилсульфонилокси, 2-метилфенилсульфонилокси, 4-нитрофенилсульфонилокси, 4-метоксифенилсульфонилокси, 2-нитрофенилсульфонилокси, 3-хлорфенилсульфонилокси и тому подобное. Конкретные примеры «нафтилсульфонилокси»

включают  $\alpha$ -нафтилсульфонилокси,  $\beta$ -нафтилсульфонилокси и тому подобное.

[0032]

Примеры «аралкилсульфонилокси» включают линейный или разветвленный алкансульфонилокси, имеющий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), который замещен фенилом, необязательно имеющим от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из линейного или разветвленного алкила, имеющего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), линейного или разветвленного алкокси, имеющего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), нитро и галогена в качестве заместителя на фенильном кольце; и линейный или разветвленный алкансульфонилокси, имеющий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), замещенный нафтилом, и тому подобное. Конкретные примеры «алкансульфонилокси, замещенного фенилом», включают бензилсульфонилокси, 2-фенилэтилсульфонилокси, 4-фенилбутилсульфонилокси, 4-метилбензилсульфонилокси, 2-метилбензилсульфонилокси, 4-нитробензилсульфонилокси, 4-метоксибензилсульфонилокси, 3-хлорбензилсульфонилокси и тому подобное. Конкретные примеры «алкансульфонилокси, замещенного нафтилом» включают  $\alpha$ -нафтилметилсульфонилокси,  $\beta$ -нафтилметилсульфонилокси и тому подобное.

[0033]

Конкретные примеры «пергалогеналкансульфонилокси» включают трифторметансульфонилокси и тому подобное.

[0034]

Конкретные примеры «сульфонио» включают диметилсульфонио, диэтилсульфонио, дипропилсульфонио, ди(2-цианоэтил)сульфонио, ди(2-нитроэтил)сульфонио, ди(аминоэтил)сульфонио, ди(2-метиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-диметиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-гидроксиэтил)сульфонио, ди-(3-гидроксипропил)сульфонио, ди-(2-метоксиэтил)сульфонио, ди-(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди-(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди-(2-карбоксиэтил)сульфонио, ди-(2-метоксикарбонилэтил)сульфонио, дифенилсульфонио и тому подобное.

[0035]

В настоящем описании «растворитель» может представлять собой инертный растворитель в реакциях, и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля), галогенуглеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и четыреххлористый углерод), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N,N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), гексаметилфосфорный триамид и ацетонитрил). Эти растворители используются отдельно или в виде смеси двух или более из них. Кроме того, в реакциях нельзя использовать растворитель.

[0036]

Отдельные заместители в соединении, представленном общей формулой [I] по настоящему изобретению (далее называемом «соединением [I]»), поясняются ниже.

[0037]

Общая формула [I] предпочтительно представляет собой общую формулу [Ia], общую формулу [Ib], общую формулу [Ic] или общую формулу [Id], более предпочтительно общую формулу [Ia] или общую формулу [Ib].

[0038]

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  в соединении [I] являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород, метил, этил, 1-пропил или 2-пропил.

[0039]

В другом варианте осуществления  $R^{11}$  и  $R^{12}$  в соединении [I] вместе со смежным атомом углерода образуют 3-8-членный циклоалкан, который предпочтительно представляет собой циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан или циклооктан, более предпочтительно циклобутан.

[0040]

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  в соединении [I] являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси; предпочтительно водород, фтор, хлор, метил или метокси, более предпочтительно водород, фтор, хлор или метил.

[0041]

В другом варианте осуществления,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  в соединении [I] образуют 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, вместе со смежным с ним бензольным кольцом, которая предпочтительно представляет собой бензофуран, дигидробензофуран, бензопиран или дигидробензопиран, более предпочтительно бензофуран или бензопиран.

[0042]

$R^{31}$  и  $R^{32}$  в соединении [I] являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген; предпочтительно водород, фтор или хлор.

[0043]

В одном варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород или метил;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, предпочтительно водород, фтор, хлор, метил или метокси;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген, предпочтительно водород или фтор.

[0044]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют 3-8-членный циклоалкан, предпочтительно циклобутил,

$R^{13}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород или метил,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, предпочтительно водород, фтор, хлор, метил или метокси;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген, предпочтительно водород или фтор.

[0045]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород или метил;

$R^{22}$  и  $R^{23}$  образуют 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, вместе со смежным с ним бензольным кольцом, предпочтительно бензофуран;

$R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, предпочтительно водород, фтор, хлор, метил или метокси;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген, предпочтительно водород или фтор.

[0046]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют 3-8-членный циклоалкан, предпочтительно циклобутил,

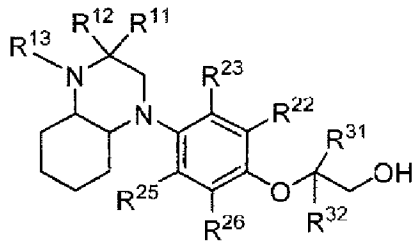
$R^{13}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород или метил,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  образуют 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, вместе со смежным с ним бензольным кольцом, предпочтительно бензофуран;

$R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, предпочтительно водород, фтор, хлор, метил или метокси;

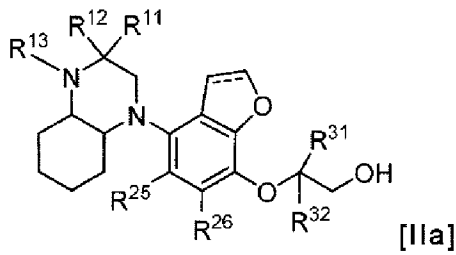
$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген, предпочтительно водород или фтор.

[0047]

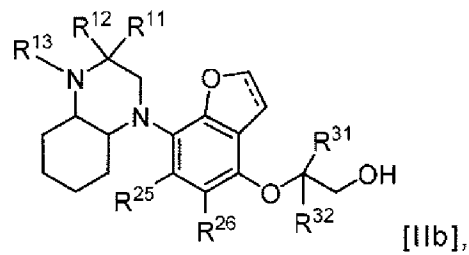
В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения общая формула [I]:



представляет собой



или



где

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород или метил;

$R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, предпочтительно водород, фтор, хлор, метил или метокси;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген, предпочтительно водород или фтор;

— представляет собой одинарную связь или двойную связь, предпочтительно двойную связь.

[0048]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют 3-8-членный циклоалкан, предпочтительно циклобутил;

$R^{13}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород или метил;

$R^{22}$  и  $R^{23}$  образуют 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, вместе со смежным с ним бензольным кольцом, предпочтительно бензофуран;

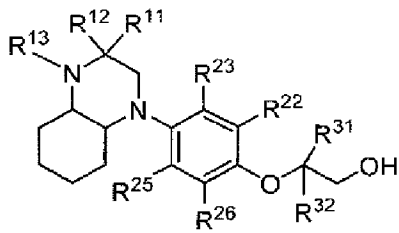
$R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, предпочтительно водород, фтор, хлор, метил или метокси;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген, предпочтительно водород или фтор.

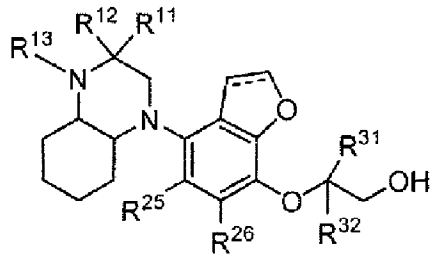
[0049]

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения

общая формула [I]:

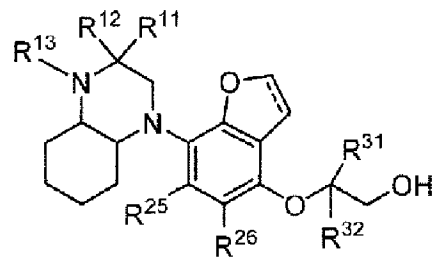


представляет собой



[IIa]

или



[IIb],

где

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют 3-8-членный циклоалкан, предпочтительно циклобутил;

$R^{13}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

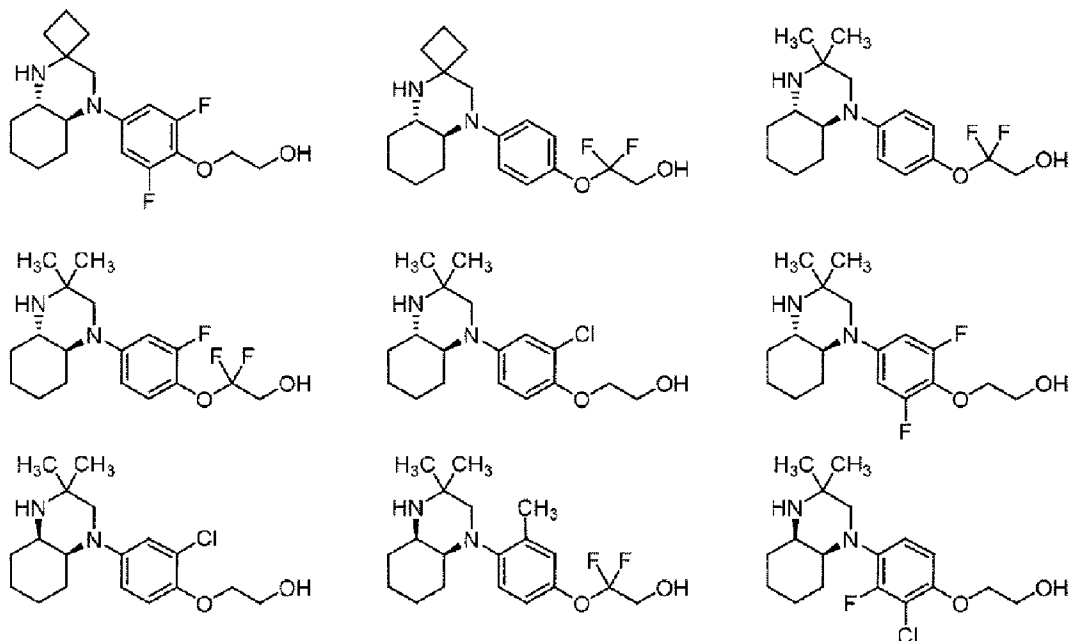
$R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси;

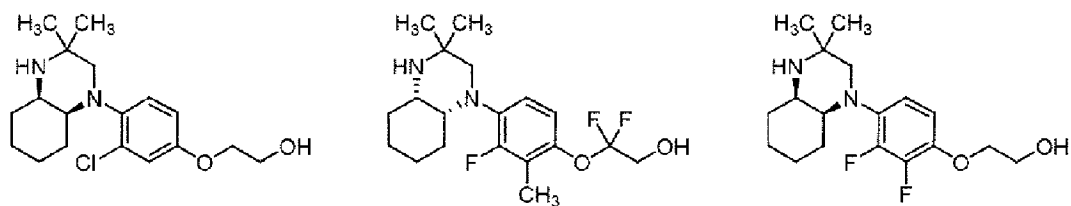
$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген;

≡ представляет собой одинарную связь или двойную связь.

[0050]

Конкретные варианты осуществления соединения [I] по настоящему изобретению включают следующие соединения:





[0051]

В настоящем описании предпочтительные варианты осуществления и альтернативы, касающиеся различных характеристик соединения [I] или его соли, применения, способа и композиции по настоящему изобретению, могут быть объединены, и, если это не противоречит их природе, также включено представление комбинации предпочтительных вариантов осуществления и альтернатив, касающихся различных характеристик.

[0052]

Способ получения соединения [I] будет описан ниже. Соединение [I] может быть получено согласно способу получения, описанному ниже. Эти способы получения являются примерами, и способ получения соединения [I] не ограничивается ими.

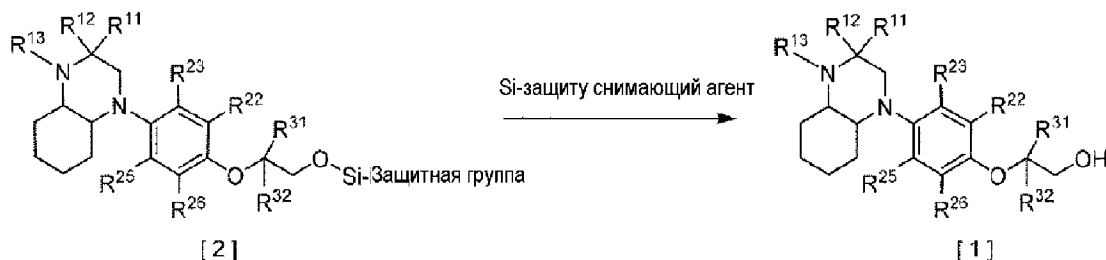
[0053]

В приведенных ниже формулах реакций в случае проведения реакции алкилирования, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции этерификации, реакции амидирования, реакции этерификации, реакции нуклеофильного замещения, реакции присоединения, реакции окисления, реакции восстановления и тому подобное, эти реакции осуществляются в соответствии с хорошо известными способами. Примеры таких способов включают способы, описанные в The 5th Series of Experimental Chemistry (The Chemical Society of Japan ed., Maruzen Co., Ltd.); Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989); Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989); Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition, (2006) written by P.G.M. Wuts and T.W. Greene; и тому подобное.

[0054]

Общие пути синтеза соединения [I]

1) Путь синтеза (1) соединения [I]



где символы имеют значения, как определено выше.

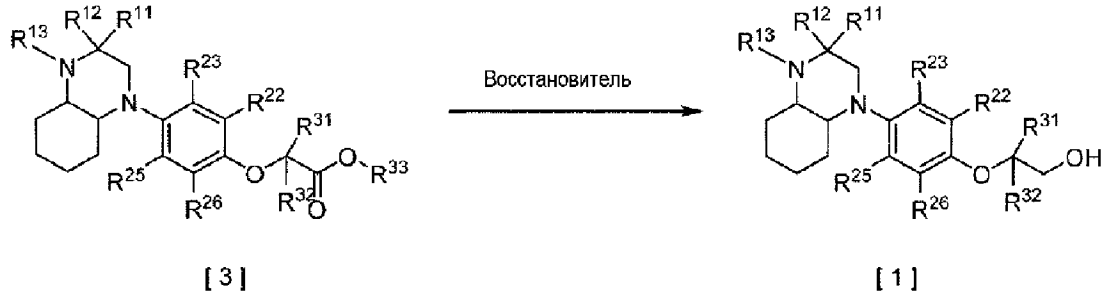
[0055]

Соединение [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, соединение [1] можно получить

путем удаления силилсодержащей защитной группы (Si-защитная группа) в соединении [2] с помощью агента, снимающего силильную защиту, (Si-защиту снимающий агент) в инертном растворителе для реакции.

[0056]

2) Путь синтеза (2) соединения [1]



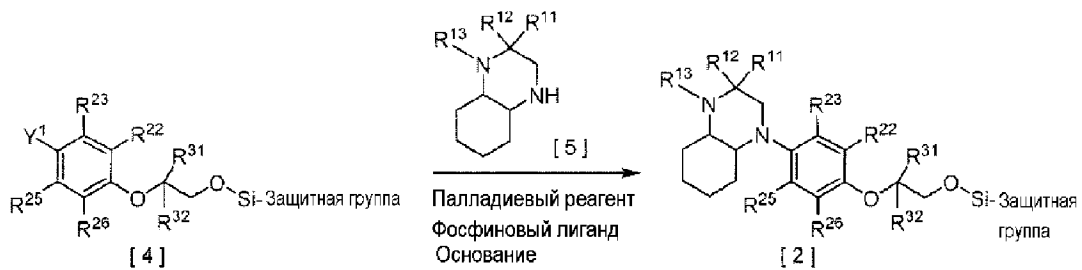
где  $R^{33}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, и другие символы имеют значения, как определено выше.

[0057]

Соединение [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, соединение [1] может быть получено восстановлением соединения [3] в инертном растворителе для проведения реакции в присутствии восстановителя.

[0058]

3) Путь синтеза (1) промежуточного соединения [2]



где  $Y^1$  представляет собой уходящую группу, и другие символы имеют значения, как определено выше.

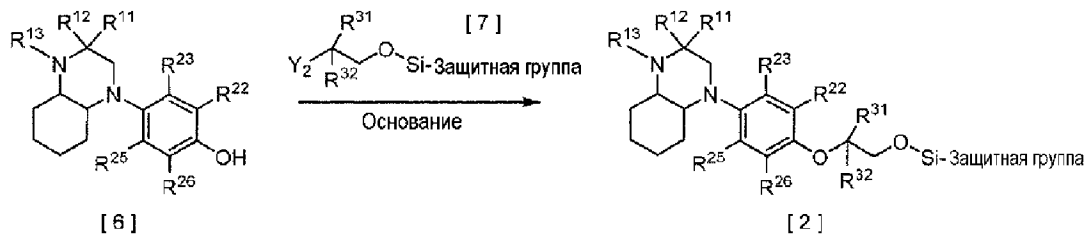
[0059]

Промежуточное соединение [2] соединения [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, промежуточное соединение [2] может быть получено конденсацией соединения [4] и соединения [5] в инертном растворителе для реакции в присутствии палладиевого реагента, фосфинового лиганда и основания.

[0060]

4) Путь синтеза (2) промежуточного соединения [2]





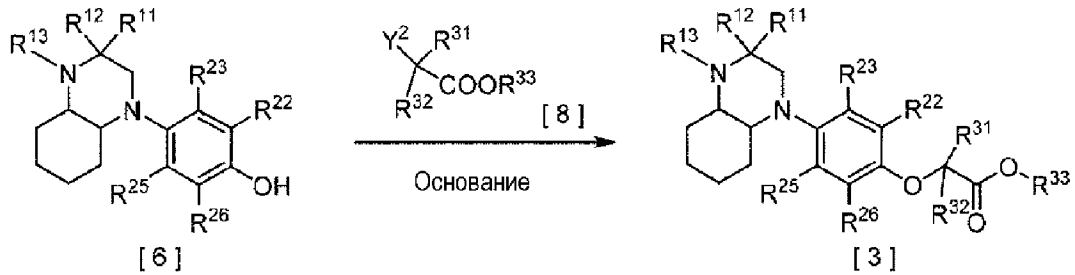
где  $Y^2$  представляет собой уходящую группу, и другие символы имеют значения, как определено выше.

[0061]

Промежуточное соединение [2] соединения [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, промежуточное соединение [2] может быть получено реакцией конденсации соединения [6] и соединения [7] в инертном растворителе для реакции в присутствии основания.

[0062]

5) Путь синтеза промежуточного соединения [3]



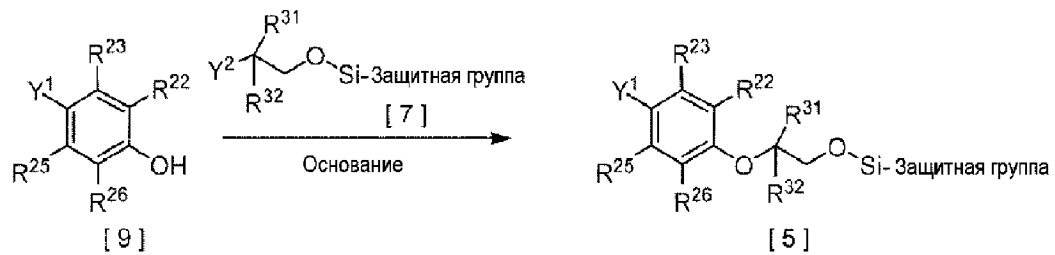
где  $Y^2$  представляет собой уходящую группу,  $R^{33}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, и другие символы имеют значения, как определено выше.

[0063]

Промежуточное соединение [3] соединения [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, промежуточное соединение [3] может быть получено реакцией конденсации соединения [6] и соединения [8] в инертном растворителе для реакции в присутствии основания.

[0064]

6) Путь синтеза (1) промежуточного соединения [4]



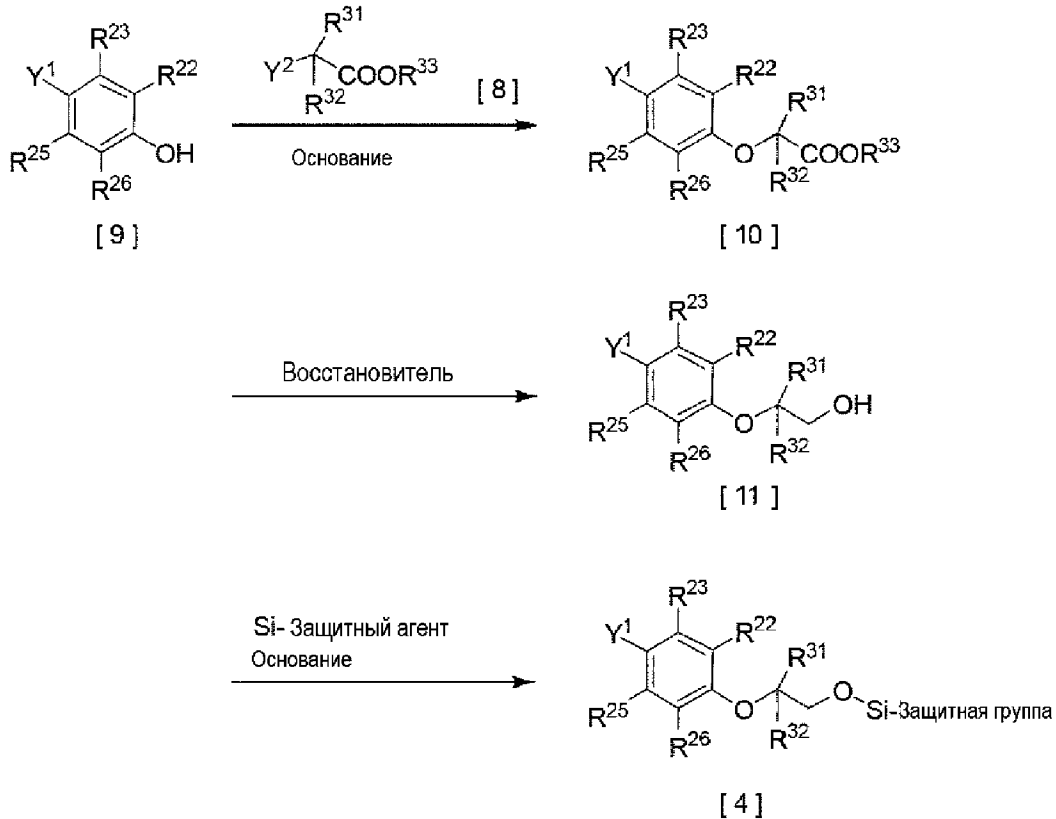
где  $Y^1$  и  $Y^2$  представляют собой уходящие группы, и другие символы имеют значения, как определено выше.

[0065]

Промежуточное соединение [4] соединения [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, промежуточное соединение [4] может быть получено путем взаимодействия соединения [9] с соединением [7] в инертном растворителе для реакции в присутствии основания.

[0066]

7) Путь синтеза (2) промежуточного соединения [4]



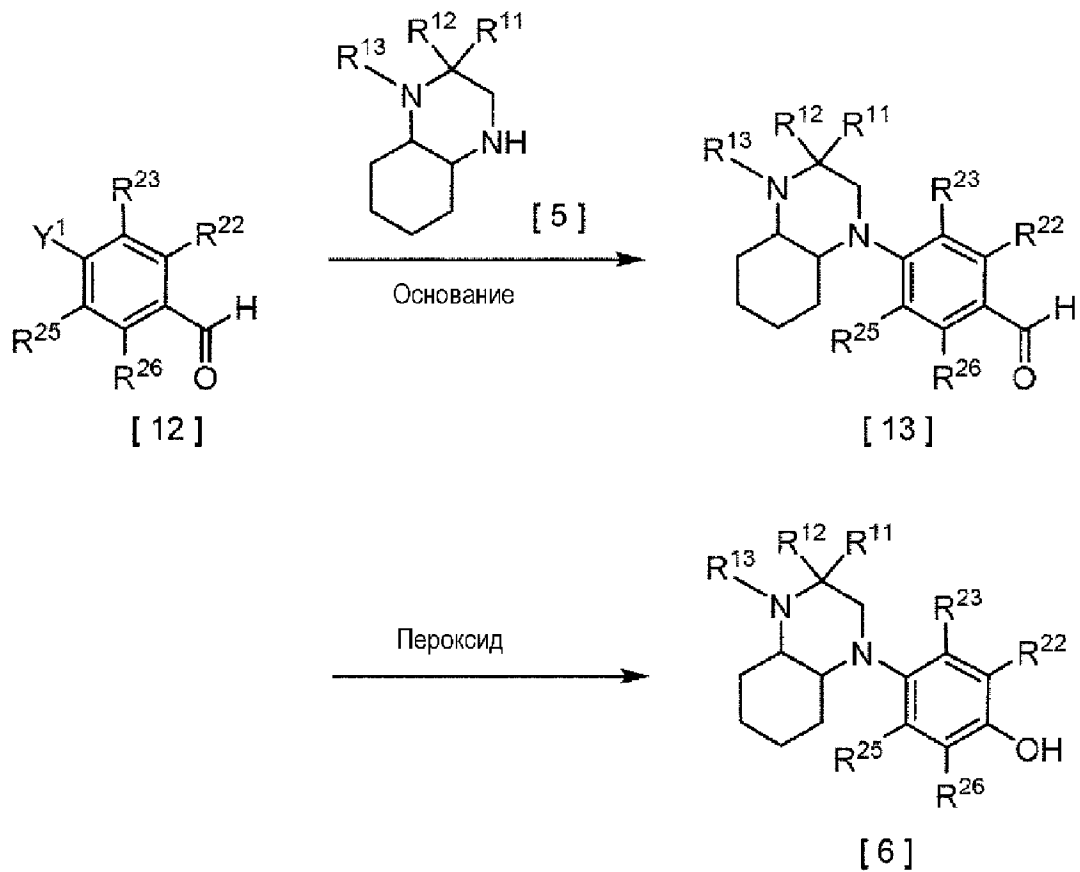
где Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляют собой уходящие группы, R<sup>33</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, и другие символы имеют значения, как определено выше.

[0067]

Промежуточное соединение [4] соединения [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, сначала, промежуточное соединение [10] может быть получено реакцией конденсации соединения [9] и соединения [8] в инертном растворителе для реакции в присутствии основания. Далее промежуточное соединение [11] может быть получено восстановлением промежуточного соединения [10] в инертном растворителе для реакции в присутствии восстановителя. Затем промежуточное соединение [4] может быть получено путем введения силилсодержащей защитной группы (Si-защитная группа) в промежуточное соединение [10] с силилсодержащим защитным агентом (Si-защитный агент) в инертном растворителе для реакции в присутствии основания.

[0068]

8) Путь синтеза промежуточного соединения [6]



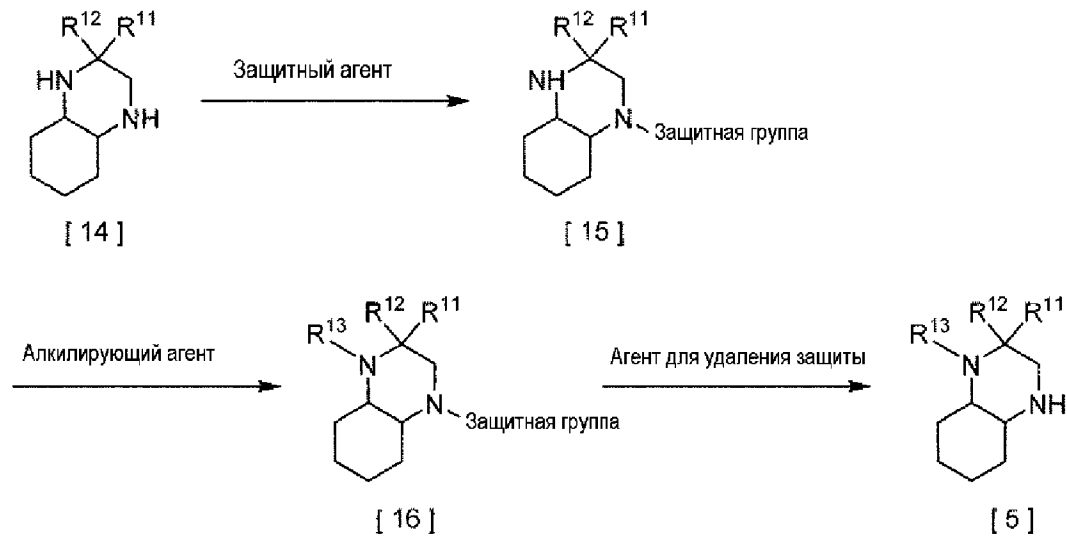
где  $Y^1$  представляет собой уходящую группу, и другие символы имеют значения, как определено выше.

[0069]

Промежуточное соединение [6] соединения [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, сначала, промежуточное соединение [13] может быть получено реакцией конденсации соединения [12] и соединения [5] в инертном растворителе для реакции в присутствии основания. Затем промежуточное соединение [6] можно получить путем взаимодействия соединения [13] с пероксидом в инертном растворителе для реакции.

[0070]

9) Путь синтеза промежуточного соединения [5]



где символы имеют значения, как определено выше.

[0071]

Промежуточное соединение [5] соединения [1] по настоящему изобретению может быть получено реакцией, показанной путем синтеза, описанным выше. В частности, сначала, промежуточное соединение [15] можно получить путем введения защитной группы в промежуточное соединение [14] с помощью защитного агента в инертном растворителе для реакции. Затем промежуточное соединение [16] может быть получено путем введения алкильной группы в промежуточное соединение [15] с помощью алкилирующего агента в инертном растворителе для реакции. Затем промежуточное соединение [5] можно получить путем удаления защитной группы промежуточного соединения [16] с помощью агента для удаления защиты.

[0072]

Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и т.д.) могут быть соответствующим образом определены на основе каждой известной реакции.

[0073]

В каждой реакции в вышеупомянутой схеме продукт можно использовать в виде реакционного раствора или в виде его неочищенного продукта в следующей реакции. Однако продукт можно выделить из реакционной смеси обычным способом или легко очистить обычными способами разделения. Примеры обычных способов разделения включают рекристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

[0074]

Исходное соединение, промежуточное соединение и целевое соединение на каждой вышеуказанной стадии, и соединение [I] по настоящему изобретению включают геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и таутомеры. Различные изомеры можно разделить с помощью обычного способа разделения оптических изомеров. Они также могут быть получены из подходящего оптически активного исходного вещества-соединения.

[0075]

Соединение [I] по настоящему изобретению может быть получено способами синтеза, указанными схемами, описанными выше, или способами, аналогичными им.

[0076]

Когда конкретный способ получения исходного вещества-соединения, используемого в получении соединения [I] по настоящему изобретению, не описан, исходное соединение может представлять собой коммерчески доступный продукт или может быть продуктом, полученным в соответствии со способом, хорошо известным, или способом, аналогичным ему.

[0077]

Исходное соединение и целевое соединение на каждой вышеуказанной стадии можно использовать в форме соответствующей соли. Примеры солей включают те, которые аналогичны солям, представленным ниже в качестве солей соединения [I] по настоящему изобретению.

[0078]

Соединение [I] по настоящему изобретению включает его солевые формы, включая форму соли присоединения кислоты, или может быть образована соль с основанием в зависимости от вида заместителя. Примеры «кислоты» включают неорганическую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.д.); органическую кислоту (например, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту и т.д.); и тому подобное. Примеры «основания» включают неорганическое основание (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.); органическое основание (например, метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, N, N'-добензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, пиколин, холин и т.д.); соли аммония; и тому подобное. Кроме того, может быть образована соль с аминокислотой, такой как лизин, аргинин, аспаргиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобное.

[0079]

Настоящее изобретение также охватывает различные гидраты или сольваты соединения [I] и его соли, а также кристаллическое полиморфное вещество вышеуказанного соединения.

[0080]

Соединение [I] по настоящему изобретению включает соединение, в котором один или несколько атомов замещены одним или несколькими изотопами. Примеры изотопа включают дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ , и тому подобное.

[0081]

Соединение [I] по настоящему изобретению также включает фармацевтически приемлемое пролекарство. Примеры заместителя, который модифицируется с образованием пролекарства, включают реакционноспособные функциональные группы, такие как -ОН, -СООН, амина и тому подобное. Модифицирующие группы этих функциональных групп могут быть соответствующим образом выбраны из «заместителей» в настоящем описании.

[0082]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль может представлять собой сокристалл или сокристаллическую соль. Сокристалл или сокристаллическая соль, как используется в настоящем документе, означает кристаллическое вещество, состоящее из двух или нескольких уникальных твердых веществ при комнатной температуре, каждое из которых имеет отличительные физические характеристики (например, структуру, температуру плавления, теплоту плавления и т.п.). Сокристалл и сокристаллическая соль могут быть получены применением известного способа сокристаллизации.

[0083]

Соль соединения [I] по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой фармацевтически приемлемую соль, и ее примеры включают соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, соли натрия, соли калия и т.п.), соли щелочноземельных металлов (например, кальция соли, соли магния и т.п.) и тому подобное; неорганические основные соли, такие как соли аммония, карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и т.д.), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, гидрокарбонат лития, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.), гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид цезия и т.д.) и тому подобное; соли органических оснований, такие как три(низший)алкиламин (например, триметиламин, триэтиламин, N-этилдиизопропиламин и т.д.), пиридин, хинолин, пиперидин, имидазол, пиколин, диметиламинопиридин, диметиланилин, N-(низший)алкилморфолин (например, N-метилморфолин и т.д.), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и тому подобное; соли неорганических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, сульфаты, нитраты, фосфаты и тому подобное; соли органических кислот, такие как формиаты, ацетаты, пропионаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, fumarаты, малеаты, лактаты, малаты, цитраты, тартраты, карбонаты, пикраты, метансульфонаты, этансульфонаты, п-толуолсульфонаты, глутаматы и тому подобное; и тому подобное.

[0084]

Каждая приведенная выше общая формула включает соединения, в которых сольваты (например, гидраты, этаноляты и т.п.) добавляют к исходным материалам и целевым соединениям, указанным в каждом уравнении реакции. Предпочтительные сольваты включают гидраты.

[0085]

Каждое целевое соединение, полученное в каждом приведенном выше уравнении реакции, может быть выделено и очищено из реакционной смеси, например, путем охлаждения реакционной смеси, отделения неочищенного продукта реакции с помощью операций выделения, таких как фильтрация, концентрирование, экстракция и т.п., и проведения обычных операций очистки, таких как колоночная хроматография, рекристаллизация и тому подобное.

[0086]

Соединение [I] по настоящему изобретению, естественным образом, включает изомеры, такие как геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и тому подобное.

[0087]

Различные изомеры можно выделить обычными способами, используя различия в физико-химических свойствах между изомерами. Например, рацемические соединения могут быть преобразованы в стереически чистые изомеры с помощью обычных способов оптического разделения [например, способов оптического разделения путем образования диастереомерных солей с обычными оптически активными кислотами (например, винной кислотой)]. Смесь диастереомеров можно разделить, например, фракционной кристаллизацией или хроматографией. Оптически активные соединения также могут быть получены с использованием подходящих оптически активных исходных веществ.

[0088]

Соединение [I] по настоящему изобретению также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны соединению [I], за исключением того, что один или несколько атомов заменены одним или несколькими атомами, имеющими определенную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение [I] по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , и тому подобное. Некоторые меченые изотопом соединения [I] по настоящему изобретению, содержащие вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, например соединения, содержащие радиоизотопы  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ , и тому подобное, применимы в анализах распределения лекарственных средств в тканях и/или анализах распределения субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е.  $^3\text{H}$ ) и углерода-14 (т.е.  $^{14}\text{C}$ ) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, можно ожидать, что замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), принесет определенные терапевтические преимущества за счет улучшения метаболической стабильности, например, увеличения периода полураспада *in vivo* или снижения требований к дозировке. В общем, меченые изотопами соединения настоящего изобретения могут быть получены путем замены немеченых изотопами реагентов легкодоступными мечеными изотопами реагентами в приведенных выше уравнениях реакций и/или способами, раскрытыми в нижеследующих примерах.

[0089]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение [I] по настоящему изобретению или его соль в качестве активного ингредиента, описана ниже.

[0090]

Вышеуказанная фармацевтическая композиция представляет собой состав соединения [I] по настоящему изобретению или его соли в форме обычной фармацевтической композиции, которую можно получить с использованием обычно используемых носителей, разбавителей и/или эксципиентов, таких как наполнители, объемообразующие агенты, связующие, увлажнители, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, скользящие вещества и тому подобное (далее совместно именуемые «фармацевтически приемлемый носитель»).

[0091]

Такая фармацевтическая композиция может быть выбрана из множества форм в зависимости от терапевтической цели и обычно включает таблетки, пилюли, порошки, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории, инъекции (жидкости, суспензии и т.п.).

[0092]

При формировании таблеток могут широко использоваться известные носители, и их примеры включают эксципиенты, такие как лактоза, белый сахар, хлорид натрия, глюкоза, мочевины, крахмал, карбонат кальция, каолин, кристаллическая целлюлоза и тому подобное; связующие вещества, такие как вода, этанол, пропанол, простой сироп, раствор глюкозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза, фосфат калия, поливинилпирролидон и тому подобное; разрыхлители, такие как сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара, порошок ламинарана, гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, лаурилсульфат натрия, моноглицерид стеариновой кислоты, крахмал, лактоза и тому подобное; ингибиторы распадаемости, такие как белый сахар, стеариновая кислота, масло какао, гидрогенизированное масло и тому подобное; промоторы абсорбции, такие как четырехзамещенное аммониевое основание, лаурилсульфат натрия и тому подобное; увлажнители, такие как глицерин, крахмал и тому подобное; адсорбенты, такие как крахмал, лактоза, каолин, бентонит, коллоидная кремниевая кислота и тому подобное; и скользящие вещества, такие как очищенный тальк, стеараты, порошки борной кислоты, полиэтиленгликоль и тому подобное.

[0093]

Кроме того, при необходимости таблетки могут быть покрыты обычными материалами для покрытия; например, могут быть получены таблетки, покрытые сахарной оболочкой, таблетки, покрытые желатином, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двухслойные таблетки и многослойные таблетки.

[0094]

При получении пилюль могут широко использоваться известные носители, и их



примеры включают эксципиенты, такие как глюкоза, лактоза, крахмал, масло какао, гидрогенизированное растительное масло, каолин, тальк и тому подобное; связующие вещества, такие как порошок гуммиарабика, порошок трагаканта, желатин, этанол и тому подобное; и разрыхлители, такие как ламинаран, агар и тому подобное.

[0095]

При получении суппозиторий могут широко использоваться известные носители, и их примеры включают полиэтиленгликоль, масло какао, высший спирт, эфир высшего спирта, желатин, полусинтетический глицерид и тому подобное.

[0096]

При получении инъекционных лекарственных форм жидкость, эмульсию и суспензию стерилизуют и предпочтительно они представляют собой изотонические жидкости с кровью. При получении этих лекарственных форм можно широко использовать известные разбавители, и их примеры включают воду, этанол, пропиленгликоль, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксилированный изостеариловый спирт и сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты и тому подобное. В этом случае в фармацевтический препарат может быть добавлено достаточное количество соли, глюкозы или глицерина для получения изотонического раствора. Кроме того, в препарат может быть добавлен обычный солюбилизатор, буфер, смягчающее средство и тому подобное, и, при необходимости, краситель, консервант, ароматизатор, вкусовой агент, подсластитель и тому подобное, и/или другие фармацевтические продукты.

[0097]

Количество соединения [I] по настоящему изобретению или его соли, содержащееся в фармацевтической композиции, особо не ограничено и может быть выбрано из широкого диапазона. Однако обычно предпочтительно включать 1-70% масс. соединения [I] или его соли в фармацевтическую композицию.

[0098]

Способы введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению конкретно не ограничены и соответственно определяются в зависимости, например, от лекарственной формы; возраста и пола субъекта или пациента (в частности, человека), болезненного состояния и других состояний. Например, таблетки, пилюли, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы и капсулы вводятся перорально. Инъекции вводят внутривенно отдельно или в сочетании с общей дополнительной жидкостью, такой как глюкоза и аминокислоты, и далее, при необходимости, инъекции вводят отдельно внутримышечно, внутрикожно, подкожно или внутривентально. Суппозитории вводят интаректально.

[0099]

Доза вышеуказанной фармацевтической композиции может быть подходящим образом выбрана в соответствии со способом применения, возрастом и полом субъекта или пациента (в частности, человека), болезненного состояния и других состояний, и обычно составляет от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг массы тела/день, предпочтительно от

0,001 до 50 мг/кг массы тела/день, в однократной или разделенных дозах.

[0100]

Поскольку вышеуказанная доза варьируется в зависимости от различных условий, может быть достаточной доза ниже указанного выше диапазона или может потребоваться доза выше указанного выше диапазона.

[0101]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль обладают ингибирующей активностью в отношении обратного захвата одного, двух или трех типов моноаминов (серотонина, норэпинефрина и дофамина).

[0102]

По сравнению с существующими соединениями, ингибирующими обратный захват моноаминов, соединение [I] по настоящему изобретению или его соль обладают значительно более сильной ингибирующей активностью в отношении любого одного, любых двух или всех трех моноаминов в тестах *in vitro*. Кроме того, при внутримозговом микродиализе (*in vivo*) соединение по настоящему изобретению или его соль проявляют значительно более сильную активность против увеличения содержания любого одного, любых двух или всех трех моноаминов по сравнению с существующими соединениями с ингибирующей активностью в отношении обратного захвата моноаминов.

[0103]

Ингибирующая активность ( $IC_{50}$ ) соединения [I] по настоящему изобретению или его соли в отношении серотонина составляет не более 100 нМ, предпочтительно не более 30 нМ.

[0104]

Ингибирующая активность ( $IC_{50}$ ) соединения [I] по настоящему изобретению или его соли в отношении норэпинефрина составляет не более 100 нМ, предпочтительно не более 30 нМ.

[0105]

Ингибирующая активность ( $IC_{50}$ ) соединения [I] по настоящему изобретению или его соли в отношении дофамина составляет не более 300 нМ, предпочтительно не более 150 нМ. Предпочтительно, чтобы ингибирующая активность ( $IC_{50}$ ) в отношении дофамина была слабее, чем в отношении норэпинефрина.

[0106]

Собственный клиренс в печени человека соединения [I] по настоящему изобретению или его соли составляет не более 100 мкл/мин/мг, предпочтительно не более 50 мкл/мин/мг.

[0107]

Степень связывания с белками сыворотки человека соединения [I] по настоящему изобретению или его соли составляет не более 80%, предпочтительно не более 70%, более предпочтительно не более 50%.

[0108]

Степень ингибирования метаболических ферментов в печени соединением [I] по

настоящему изобретению или его солью составляет менее 50%, или значение  $IC_{50}$  не менее 100 мкМ при 10 мкМ для CYP2C9; менее 50% или значение  $IC_{50}$  не менее 50 мкМ при 10 мкМ для CYP2D6; и менее 50%, или значение  $IC_{50}$  не менее 50 мкМ при 10 мкМ для CYP3A4.

[0109]

Соотношение ингибирующей активности ( $IC_{50}$ ) соединения [I] по настоящему изобретению или его соли в отношении серотонина, норэпинефрина и дофамина составляет 1-20:1-2:1-100, предпочтительно 1-5:1-2:1-50,, более предпочтительно 1-5:1:5-25.

[0110]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль имеют низкую степень связывания с белками плазмы. Если лекарственное средство связывается с белками плазмы, лекарственное средство не может оказывать свое действие. Следовательно, если степень связывания лекарственного средства с белками плазмы низкая, можно ожидать, что лекарственное средство будет эффективным в низких дозах. Другими словами, эффект можно ожидать при более низких концентрациях в крови.

[0111]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль обладают слабой ингибирующей активностью в отношении метаболических ферментов печени, в частности, в отношении цитохрома P450 (CYP), такого как CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4. Следовательно, даже если соединение [I] или его соль принимать в сочетании с другими лекарственными средствами, оно оказывает меньшее влияние на метаболизм лекарственных средств.

[0112]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль имеют более широкий терапевтический спектр по сравнению с известными терапевтическими препаратами для лечения СДВГ.

[0113]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль проявляют достаточный терапевтический эффект даже после короткого периода введения.

[0114]

Соединение [I] настоящего изобретения или его соль обладает превосходным свойством миграции в мозг.

[0115]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль проявляют превосходный эффект улучшения спонтанной двигательной активности у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной гипертензией (SHRSP), который используется для скрининга терапевтических лекарственных средств для лечения СДВГ. Кроме того, соединение [I] или его соль оказывает превосходный эффект улучшения на симптомы, подобные импульсивности, при SHRSP.

[0116]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль проявляют сильную активность в тесте "закапывание шариков", который используется в качестве модели тревоги и обсессивно-компульсивного расстройства.

[0117]

Соединение [I] по настоящему изобретению или его соль обладают ингибирующей активностью в отношении обратного захвата одного, двух или трех типов моноаминов (серотонина, норэпинефрина и дофамина) и, следовательно, эффективны для лечения различных расстройств, связанных с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов.

[0118]

Примеры таких расстройств включают синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройство Туретта (также называемое синдром Туретта), расстройство аутистического спектра, синдром Аспергера, депрессию (например, большое депрессивное расстройство; биполярное расстройство I типа; биполярное расстройство II типа; смешанное биполярное расстройство; дистимическое расстройство; быструю цикличность; атипичную депрессию; сезонное аффективное расстройство; послеродовую депрессию; легкую депрессию; рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство; рефрактерную депрессию. хроническую депрессию; терапевтически резистентную депрессию (также называемую двойной депрессией); аффективное расстройство, вызванное алкоголем; смешанное тревожно-депрессивное расстройство; депрессию, связанную с различными расстройствами, такими как синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, синдром аменореи-галактореи, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная деменция, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, диабет, вирусная инфекция, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ишемическая болезнь сердца, боль и рак; депрессию среднего возраста; депрессию в пожилом возрасте; детскую и подростковую депрессию; депрессию, вызванную лекарственным средством, таким как интерферон; симптомы депрессии при расстройстве адаптации; тревожность при расстройстве адаптации, тревожность, связанную с различными расстройствами [например, неврологические расстройства (травма головы, инфекция головного мозга и заболевания внутреннего уха); сердечно-сосудистые расстройства (сердечная недостаточность, аритмия); эндокринного расстройства (гиперэпинефрия, гипертиреозидизм); респираторные расстройства (астма и хроническая обструктивная болезнь легких)], генерализованное тревожное расстройство, фобии (например, агорафобия, социофобия и простая фобия), обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, ипохондрию, диссоциативную амнезию, избегающее расстройство личности, телесное дисморфическое расстройство, расстройство пищевого поведения (например, расстройство булимии, нервная булимия, нервная анорексия и нейронекроз, анорексия), ожирение, химическую зависимость (например, пристрастие к алкоголю, кокаину, героину, фенотарбиту, никотину и

бензодиазепинам), боль (например, хроническую боль, психогенную боль, нейропатическую боль, фантомную боль, постгерпетическую невралгию, синдром травматической шеи, боль при повреждении спинного мозга, невралгию тройничного нерва и диабетическую невропатию), фибромиалгию, апатию, болезнь Альцгеймера (например, деменцию, когнитивные расстройства, поведенческие расстройства и тому подобное, вызванные болезнью Альцгеймера), нарушение памяти (например, деменцию, амнезию и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)), болезнь Паркинсона (например, деменцию при болезни Паркинсона, злокачественный нейролептический синдром при болезни Паркинсона и позднюю дискинезию), синдром беспокойных ног, эндокринное расстройство (например, гиперпролактинемия), гипертензию, вазоспазм (особенно в цереброваскулярной системе), мозжечковую атаксию, расстройство желудочно-кишечного тракта (включая изменения в движении и секреции), негативные симптомы при шизофрении, аффективные расстройства при шизофрении, когнитивную дисфункцию при шизофрении, предменструальный синдром, стрессовое недержание мочи, ургентное недержание мочи, расстройства контроля над побуждениями, трихотилломанию, клептоманию, игровую зависимость, кластерную головную боль, мигрень, хроническую пароксизмальную гемикранию, хроническую усталость, преждевременную эякуляцию, мужскую импотенцию, нарколепсию, первичную гиперсомнию, атонический припадок, синдром апноэ во сне и головную боль (связанную с сосудистыми нарушениями), и тому подобное.

[0119]

Раскрытия всех патентных и непатентных источников, приведенных в настоящем описании, включены в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

[Примеры]

[0120]

Настоящее изобретение подробно поясняется ниже со ссылкой на примеры испытаний, ссылочные примеры и примеры, которые не следует рассматривать как ограничивающие, и изобретение может быть изменено в пределах объема настоящего изобретения.

В настоящем описании могут использоваться следующие аббревиатуры.

[0121]

Аббревиатуры	Слова
Ссыл.пр.	Номер ссылочного примера
Пр.	Номер примера
Структура	структурная формула (в формуле «Abs» представляет собой абсолютную конфигурацию соединения)
Ссыл.пр. способ	Способ получения (цифры указывают, что соединение получали с использованием соответствующего исходного вещества таким же образом, как и соединение ссылочного примера, имеющее

	этот номер в качестве номера ссылочного примера)
Способ	Способ получения (цифры указывают, что соединение получали с использованием соответствующего исходного вещества таким же образом, как и соединение примера, имеющее этот номер в качестве номера примера)
Данные	Данные о физических свойствах (ЯМР1: $\delta$ (ppm) в $^1\text{H}$ -ЯМР в DMSO- $d_6$ ; ЯМР2: $\delta$ (ppm) в $^1\text{H}$ -ЯМР в $\text{CDCl}_3$ ); MS: Масс-спектр)
9-BBN	9-борабицикло[3.3.1]нонан
AcOEt	этилацетат
AcOH	уксусная кислота
AcOK	ацетат калия
AcONa	ацетат натрия
BBr <sub>3</sub>	трибромид бора
Woc <sub>2</sub> O	ди- <i>t</i> -бутилдикарбонат
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
<i>t</i> -BuONa	трет-бутоксид натрия
<i>t</i> Bu <sub>3</sub> P $\square$ HBF <sub>4</sub>	три-трет-бутилфосфония тетрафторборат
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат цезия
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DHP	3,4-дигидро-2H-пиран
DIBAL	диизобутилалюминийгидрид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	N, N-диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир

EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная кислота
Гексан	н-гексан
HOBT	1-гидроксибензотриазол
IPA	2-пропанол
IPe	диизопропиловый эфир
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	трикалийфосфат
KOH	гидроксид калия
LAH	литийалюминийгидрид
LiBH <sub>4</sub>	боргидрид лития
MCPBA	м-хлорпероксибензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MEK	2-бутанон
MeOH	метанол
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
NaBH <sub>4</sub>	боргидрид натрия
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	боргидрид триацетата натрия
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	гидрокарбонат натрия
NaHSO <sub>4</sub>	гидросульфат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOtBu	трет-бутоксид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NMP	N-метилпирролидон
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> □ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида и дихлорметана
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Палладий(II) ацетат
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd/C	Палладий на углероде
PPTS	пиридиния п-толуолсульфонат
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония

TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TIPSCl	триизопропилсилилхлорид
TPP	трифенилфосфин
WSC	3-этил-1-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

[0122]

В следующих примерах «комнатная температура» обычно означает от примерно 10°C до примерно 35°C. Соотношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой объемные соотношения смешивания, если не указано иное. % означает % масс., если не указано иное.

<sup>1</sup>НЯМР (спектр протонного ядерного магнитного резонанса) измеряли с помощью Фурье-преобразования типа ЯМР (либо Bruker AVANCE III 400 (400 МГц), либо Bruker AVANCE III HD (500 МГц)).

Масс-спектр (MS) измеряли методом LC/MS (ACQUITY UPLC H-Class). В качестве метода ионизации использовался метод ESI. Данные указывают фактическое измеренное значение (найденное). Обычно наблюдаются пики молекулярных ионов ([M+H]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup>, и тому подобное). В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик фрагментного иона свободной формы.

В колоночной хроматографии на силикагеле, если он обозначен как основной, использовали силикагель, связанный аминопропилсиланом.

Абсолютную конфигурацию соединения определяли с помощью известного метода рентгеноструктурного анализа (например, “Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis” written by Shigeru Ohba and Shigenobu Yano, 1st edition, 1999) или оценивали по эмпирическому правилу асимметричного эпоксицирования Ши (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401; Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

[Ссылочные примеры]

[0123]

Ссылочный пример 1. Синтез (2-(4-бром-2,6-дифторфенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилана

К раствору 4-бром-2,6-дифторфенола (22,93 г) и (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилана (25,0 г) в DMF (120 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,9 г, мелкодисперсный порошок), и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли ледяную воду и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (35,0 г).



[0124]

Ссылочный пример 2. Синтез (4a'S,8a'S)-4'-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3,5-дифторфенил)октагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалина]

К раствору (4a'S,8a'S)-октагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин] (300 мг) и (2-(4-бром-2,6-дифторфенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилана (672 мг) в толуоле (6 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (29,9 мг), tBu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> (38,6 мг) и t-BuONa (240 мг), и смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на основном силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (490 мг).

[0125]

Ссылочный пример 3. Синтез этил 2-(4-бромфенокси)-2,2-дифторацетата

К раствору п-бромфенола (5 г) и DBU (5,23 мл) в DMF (25 мл) добавляли этилбромдифторацетат (4,08 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли ледяную воду и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (7,2 г).

[0126]

Ссылочный пример 4. Синтез 2-(4-бромфенокси)-2,2-дифторэтан-1-ола

К раствору этил 2-(4-бромфенокси)-2,2-дифторацетата (13,9 г) в THF (150 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (2,26 г) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси к ней добавляли насыщенный водный раствор NaHSO<sub>4</sub> и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (10,4 г).

[0127]

Ссылочный пример 5. Синтез (2-(4-бромфенокси)-2,2-дифторэтокси)триизопропилсилана

К раствору 2-(4-бромфенокси)-2,2-дифторэтан-1-ола (3,00 г) и имидазола (1,21 г) в DMF (15 мл) добавляли TIPSCl (2,76 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли ледяную воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали, и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (4,8 г).

[0128]

Ссылочный пример 6. Синтез (4a'S,8a'S)-4'-(4-(1,1-дифтор-2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)октагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалина]

К раствору (4a'S,8a'S)-октагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин] (300 мг) и (2-(4-бромфенокси)-2,2-дифторэтокси)триизопропилсилана (749 мг) в толуоле (6 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (29,9 мг), tBu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> (38,6 мг) и t-BuONa (192 мг), и смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (680 мг).

[0129]

Ссылочный пример 41. Синтез (3R,4aS,8aS)-1-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсиллил)окси)этокси)фенил)-3-метилдекагидрохиноксалина

К раствору (2R,4aS,8aS)-2-метилдекагидрохиноксалина (500 мг) и (2-(4-бром-2-хлорфенокси)этокси)триизопропилсилана (1322 мг) в толуоле (5 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (58,2 мг), tBu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> (75 мг) и t-BuONa (467 мг), и смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (700 мг).

[0130]

Ссылочный пример 65. Синтез трет-бутил (4aS,8aS)-3,3-диметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-карбоксилата

К раствору (4aS,8aS)-2,2-диметилдекагидрохиноксалина (7,35 г) в MeOH (70 мл) добавляли Вос<sub>2</sub>O (9,65 г) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (11,0 г).

[0131]

Ссылочный пример 66. Синтез трет-бутил (4aS,8aS)-3,3,4-триметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-карбоксилата

К раствору трет-бутил (4aS,8aS)-3,3-диметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-карбоксилата (10,0 г) в DCE (100 мл) и THF (50 мл) добавляли 37% раствор формальдегида (9,14 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого к смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23,9 г) при перемешивании при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали DCM. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением целевого соединения (11,0 г).

[0132]

Ссылочный пример 67. Синтез (4aS,8aS)-1,2,2-триметилдекагидрохиноксалина

К раствору трет-бутил (4aS,8aS)-3,3,4-триметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-карбоксилата (10 г) в DCM (40 мл) добавляли TFA (20 мл) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали, добавляли насыщенный водный раствор  $K_2CO_3$  и смесь экстрагировали  $AcOEt$ . Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/ $AcOEt$ ) с получением целевого соединения (4,68 г).

[0133]

Ссылочный пример 68. Синтез (4aS,8aS)-4-(4-(1,1-дифтор-2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-1,2,2-триметилдекагидрохиноксалина

К раствору (4aS,8aS)-1,2,2-триметилдекагидрохиноксалина (200 мг) и (2-(4-бромфенокси)-2,2-дифторэтокси)триизопропилсилана (494 мг) в толуоле (5 мл) добавляли  $Pd(OAc)_2$  (19,70 мг),  $tBu_3P\cdot HBF_4$  (25,5 мг) и  $t-BuONa$  (127 мг), и смесь перемешивали в атмосфере азота при  $90^\circ C$  в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/ $AcOEt$ ) с получением целевого соединения (480 мг).

[0134]

Ссылочный пример 82. Синтез (4aR,8aS)-1-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина

К раствору (4aS,8aR)-2,2-диметилдекагидрохиноксалина (250 мг) и (2-(4-бром-2-хлорфенокси)этокси)триизопропилсилана (697 мг) в толуоле (5 мл) добавляли  $Pd(OAc)_2$  (26,7 мг),  $tBu_3P\cdot HBF_4$  (34,5 мг) и  $t-BuONa$  (157 мг), и смесь перемешивали в атмосфере азота при  $90^\circ C$  в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/ $AcOEt$ ) с получением целевого соединения (400 мг).

[0135]

Ссылочный пример 85. Синтез (4aS,8aR)-4-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-1,2,2-триметилдекагидрохиноксалина

К раствору (4aR,8aS)-1-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (180 мг) в DCM/THF (1:1) (4 мл) добавляли 36% водный раствор формальдегида (83 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого к смеси добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (231 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Растворитель концентрировали, а затем остаток очищали колоночной хроматографией ( $AcOEt/MeOH$ ) с получением целевого соединения (170 мг).

[0136]

Ссылочный пример 110. Синтез 2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-5-фторбензальдегида

К раствору (4aS,8aR)-2,2-диметилдекагидрохиноксалина (343 мг) и 2-хлор-4,5-дифторбензальдегида (300 мг) в DMSO (3 мл) добавляли DIPEA (445 мкл), и смесь перемешивали в атмосфере азота при  $100^\circ C$  в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5н. водный раствор  $NaOH$  и смесь экстрагировали  $AcOEt$ . Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (AcOEt/MeOH) с получением целевого соединения (490 мг).

[0137]

Ссылочный пример 111. Синтез 2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-5-фторфенола

К раствору 2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-5-фторбензальдегида (480 мг) в MeOH (8 мл) добавляли 35% водный раствор перекиси водорода (323 мкл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (118 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и выпавшее твердое вещество отфильтровывали. Полученный продукт промывали водой и гексаном с получением целевого соединения (400 мг).

[0138]

Ссылочный пример 112. Синтез (4aR,8aS)-1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-фторфенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина

К суспензии 2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-5-фторфенола (150 мг) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 мг, мелкого помола) в DMF (3 мл) добавляли (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (129 мкл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. В реакционную смесь вливали воду и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (210 мг).

[0139]

Ссылочный пример 118. Синтез этил 2-(4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-фторфенокси)-2,2-дифторацетата

К раствору 4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-фторфенола (150 мг) в DMF (3 мл) добавляли DBU (244 мкл), затем этилбромдифторацетат (138 мкл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. В реакционную смесь вливали воду и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (175 мг).

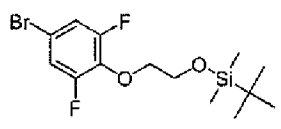
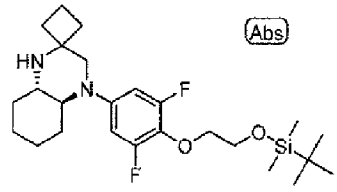
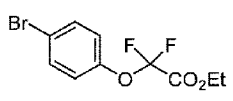
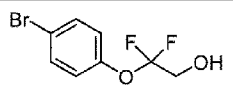
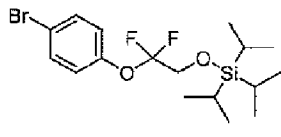
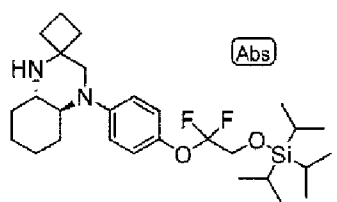
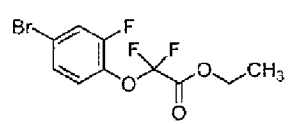
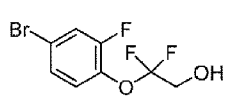
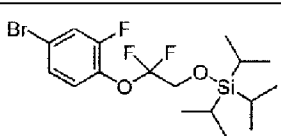
[0140]

Соединения ссылочных примеров 7-40, 42-64, 69-81, 83-84, 86-109, 113-117 и 119-165 получали таким же образом, как и в ссылочных примерах 1-6, 41, 65-68, 82, 85, 110-112 и 118. Структурные формулы и физико-химические данные соединений ссылочных примеров 1-165 показаны в таблицах с 1-1 по 1-22.

[0141]

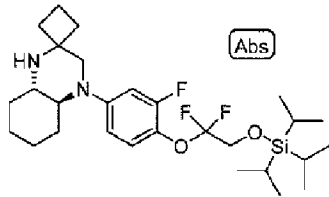
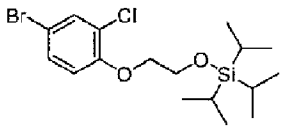
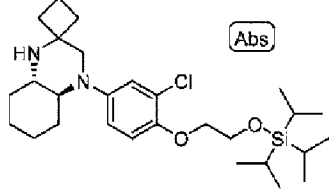
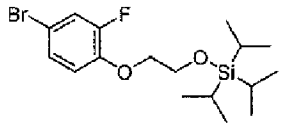
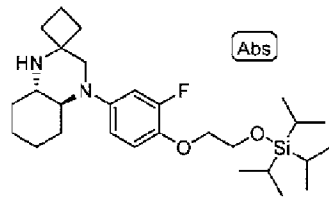
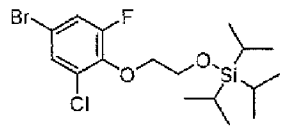
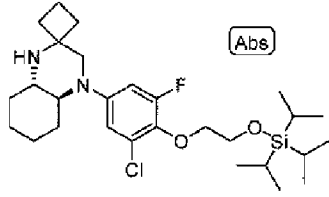
[Таблица 1-1]

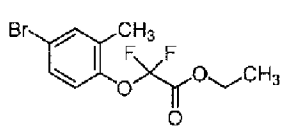
Ссыл. пр.	Структура	Ссыл. пр.	Данные

		способ	
1		1	ЯМР2: 0,06 (6H, с), 0,87 (9H, с), 3,88-3,95 (2H, м), 4,15-4,23 (2H, м), 7,00-7,12 (2H, м).
2		2	ЯМР2: 0,07 (6H, с), 0,77-1,06 (10H, м), 1,13-1,98 (13H, м), 2,20-2,33 (1H, м), 2,38-2,47 (1H, м), 2,49-2,58 (1H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 3,04 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,92 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,15 (2H, т, J=5,1 Гц), 6,61-6,73 (2H, м).
3		3	ЯМР2: 1,38 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,39 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,07-7,15 (2H, м), 7,45-7,53 (2H, м).
4		4	ЯМР2: 2,07-2,19 (1H, м), 3,94-4,05 (2H, м), 7,05-7,13 (2H, м), 7,43-7,51 (2H, м).
5		5	ЯМР2: 1,04-1,22 (21H, м), 4,08 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,04-7,12 (2H, м), 7,41-7,49 (2H, м).
6		6	ЯМР2: 0,84-1,03 (1H, м), 1,03-1,45 (24H, м), 1,57-1,92 (10H, м), 2,31-2,41 (1H, м), 2,43-2,53 (1H, м), 2,53-2,63 (1H, м), 2,67-2,74 (1H, м), 3,07 (1H, д, J=11,1 Гц), 4,08 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,04-7,17 (4H, м).
7		3	ЯМР2: 1,40 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,42 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,17-7,24 (1H, м), 7,26-7,31 (1H, м), 7,34-7,39 (1H, м).
8		4	ЯМР2: 2,13 (1H, т, J=7,5 Гц), 4,00-4,09 (2H, м), 7,17-7,25 (1H, м), 7,25-7,30 (1H, м), 7,32-7,37 (1H, м).
9		5	ЯМР2: 1,04-1,21 (21H, м), 4,14 (2H, т, J=9,1 Гц), 7,16-7,27 (2H, м), 7,32 (1H, дд, J=2,2, 9,4 Гц).

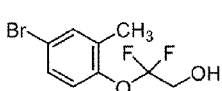
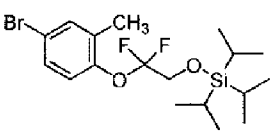
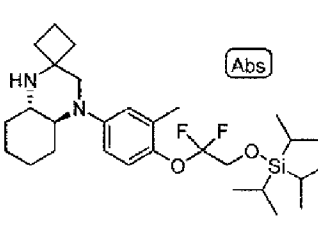
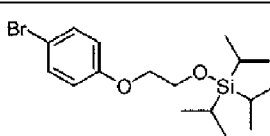
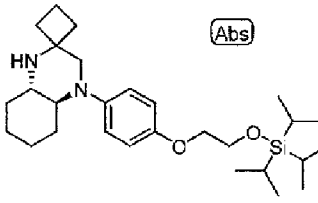
[Таблица 1-2]

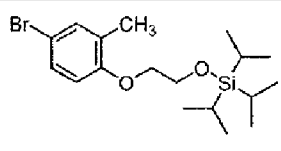
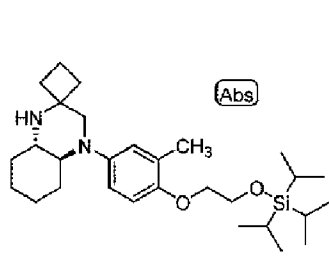
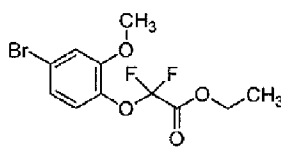
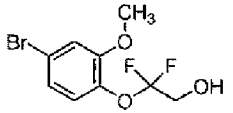
Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр.	Данные
--------------	-----------	--------------	--------

		способ	
10		6	ЯМР2: 0,84-1,03 (1H, м), 1,04-1,47 (24H, м), 1,49-1,92 (10H, м), 2,27-2,37 (1H, м), 2,40-2,50 (1H, м), 2,51-2,62 (1H, м), 2,64-2,72 (1H, м), 3,09 (1H, д, J=11,1 Гц), 4,14 (2H, т, J=9,1 Гц), 6,83-6,88 (1H, м), 6,91 (1H, дд, J=2,5, 11,6 Гц), 7,17-7,25 (1H, м).
11		1	ЯМР2: 1,03-1,19 (21H, м), 4,04-4,15 (4H, м), 6,87 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,29 (1H, дд, J=2,4, 8,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,4 Гц).
12		2	ЯМР2: 0,85-1,01 (1H, м), 1,02-1,46 (24H, м), 1,49-1,91 (10H, м), 2,24-2,34 (1H, м), 2,40-2,59 (2H, м), 2,68 (1H, дд, J=1,5, 11,0 Гц), 3,02 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,03-4,15 (4H, м), 6,91 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,97 (1H, дд, J=2,5, 8,7 Гц), 7,15 (1H, д, J=2,5 Гц).
13		1	ЯМР2: 1,01-1,21 (21H, м), 4,03-4,09 (2H, м), 4,09-4,15 (2H, м), 6,90 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,16 (1H, ддд, J=1,6, 2,4, 8,7 Гц), 7,22 (1H, дд, J=2,4, 10,5 Гц).
14		2	ЯМР2: 0,84-1,02 (1H, м), 1,02-1,44 (24H, м), 1,50-1,91 (10H, м), 2,23-2,33 (1H, м), 2,40-2,60 (2H, м), 2,67 (1H, дд, J=1,5, 11,0 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,1 Гц), 4,01-4,08 (2H, м), 4,08-4,17 (2H, м), 6,79-6,85 (1H, м), 6,88 (1H, дд, J=2,5, 12,7 Гц), 6,93 (1H, т, J=9,0 Гц).
15		1	ЯМР2: 0,99-1,16 (21H, м), 4,03 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,15-4,23 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=2,3, 10,0 Гц), 7,31 (1H, т, J=2,1 Гц).
16		2	ЯМР2: 0,84-1,17 (22H, м), 1,17-1,40 (3H, м), 1,49-1,91 (10H, м), 2,22-2,32 (1H, м), 2,37-2,48 (1H, м), 2,49-2,59 (1H, м), 2,64 (1H, дд, J=1,4, 11,1 Гц), 3,04 (1H, д, J=11,0

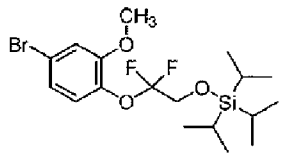
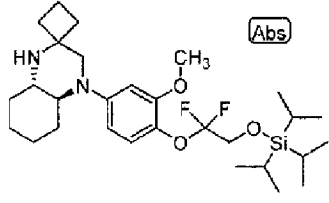
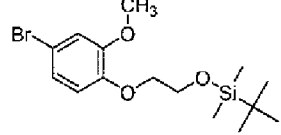
			Гц), 4,04 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,16 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,78 (1H, дд, J=2,5, 12,0 Гц), 6,91 (1H, дд, J=1,8, 2,5 Гц).
17		3	ЯМР2: 1,37 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,28 (3H, с), 4,40 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,05-7,12 (1H, м), 7,27-7,33 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=2,3 Гц).

[Таблица 1-3]

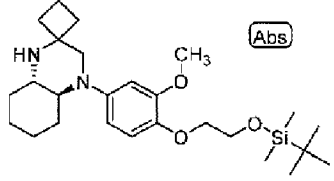
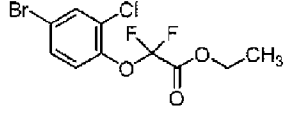
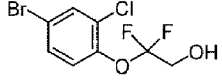
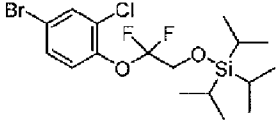
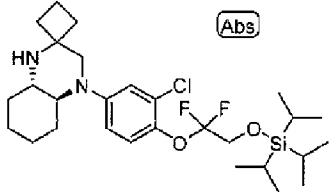
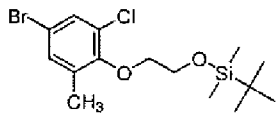
Ссыл. пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
18		4	ЯМР2: 2,14 (1H, т, J=7,4 Гц), 2,25 (3H, с), 4,03 (2H, тд, J=7,4, 8,8 Гц), 7,07-7,14 (1H, м), 7,29 (1H, ддд, J=0,7, 2,5, 8,7 Гц), 7,34-7,39 (1H, м).
19		5	ЯМР2: 1,05-1,22 (21H, м), 2,25 (3H, с), 4,11 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,07-7,13 (1H, м), 7,25-7,30 (1H, м), 7,32-7,37 (1H, м).
20		6	ЯМР2: 0,83-1,02 (1H, м), 1,03-1,41 (24H, м), 1,53-1,92 (10H, м), 2,25 (3H, с), 2,29-2,39 (1H, м), 2,42-2,61 (2H, м), 2,65-2,73 (1H, м), 3,07 (1H, д, J=11,1 Гц), 4,11 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,89-6,98 (2H, м), 7,10-7,18 (1H, м).
21		1	ЯМР2: 1,01-1,20 (21H, м), 4,03 (4H, с), 6,75-6,83 (2H, м), 7,32-7,39 (2H, м).
22		2	ЯМР2: 0,84-1,01 (1H, м), 1,02-1,40 (24H, м), 1,49-1,91 (10H, м), 2,28-2,37 (1H, м), 2,43-2,61 (2H, м), 2,70 (1H, дд, J=1,5, 11,1 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,03 (4H, с), 6,80-6,89 (2H, м), 7,01-7,10 (2H, м).

23		1	ЯМР2: 1,04-1,18 (21H, м), 2,19 (3H, с), 4,01-4,07 (4H, м), 6,68-6,74 (1H, м), 7,19-7,25 (2H, м).
24		2	ЯМР2: 0,84-1,01 (1H, м), 1,02-1,40 (24H, м), 1,54-1,91 (10H, м), 2,20 (3H, с), 2,27-2,37 (1H, м), 2,44-2,60 (2H, м), 2,66-2,73 (1H, м), 3,03 (1H, д, J=11,1 Гц), 4,00-4,07 (4H, м), 6,77 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,87-6,97 (2H, м).
25		3	ЯМР2: 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,85 (3H, с), 4,39 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,06 (1H, дд, J=2,2, 8,5 Гц), 7,09-7,14 (2H, м).
26		4	ЯМР2: 2,55 (1H, ушир.с), 3,86 (3H, с), 3,91-4,01 (2H, м), 7,03-7,17 (3H, м).

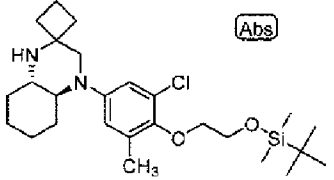
[Таблица 1-4]

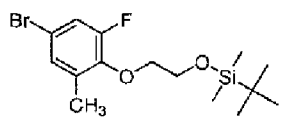
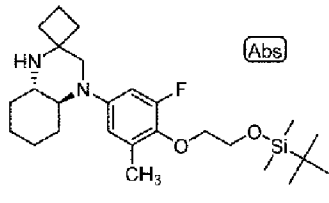
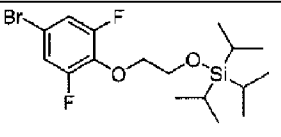
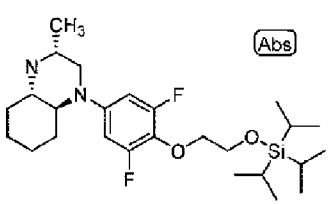
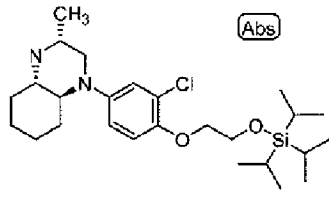
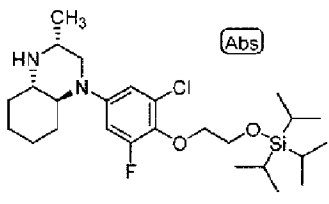
Ссыл. пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
27		5	ЯМР2: 1,04-1,22 (21H, м), 3,82 (3H, с), 4,13 (2H, т, J=9,4 Гц), 7,03 (1H, дд, J=2,2, 8,5 Гц), 7,07 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,10 -7,15 (1H, м).
28		6	ЯМР2: 0,84-1,03 (1H, м), 1,04-1,38 (24H, м), 1,49-1,92 (10H, м), 2,29-2,39 (1H, м), 2,42-2,53 (1H, м), 2,53-2,62 (1H, м), 2,71 (1H, дд, J=1,5, 11,1 Гц), 3,09 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,81 (3H, с), 4,14 (2H, т, J=9,5 Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,4, 8,5 Гц), 6,73 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,17 (1H, дт, J=1,3, 8,4 Гц).
29		1	ЯМР2: 0,08 (6H, с), 0,90 (9H, с), 3,84 (3H, с), 3,94-4,01 (2H, м), 4,03-4,10 (2H, м), 6,80 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,95-7,03 (2H, м).



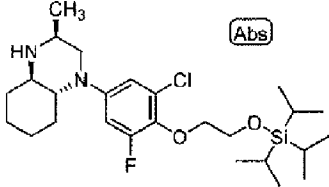
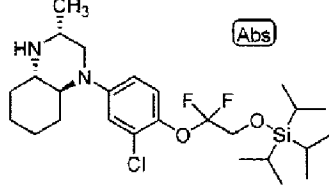
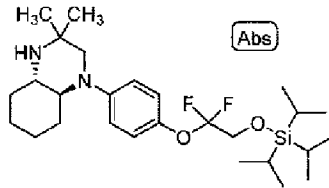
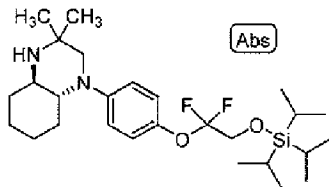
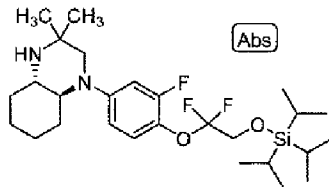
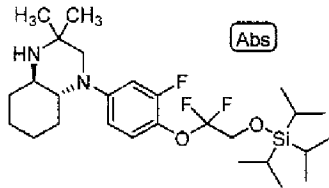
30		2	ЯМР2: 0,09 (6H, c), 0,83-1,07 (10H, м), 1,10-2,00 (13H, м), 2,26-2,36 (1H, м), 2,41-2,61 (2H, м), 2,71 (1H, дд, J=1,5, 11,1 Гц), 3,05 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,83 (3H, c), 3,95-4,02 (2H, м), 4,03-4,11 (2H, м), 6,65-6,73 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,3 Гц).
31		3	ЯМР2: 1,39 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,42 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,22 (1H, дт, J=1,3, 8,7 Гц), 7,40 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,4 Гц).
32		4	ЯМР2: 2,12 (1H, ушир.с), 4,06 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,21-7,28 (1H, м), 7,39 (1H, дд, J=2,3, 8,7 Гц), 7,60 (1H, д, J=2,4 Гц).
33		5	ЯМР2: 1,03-1,23 (21H, м), 4,16 (2H, т, J=9,3 Гц), 7,24 (1H, дт, J=1,3, 8,8 Гц), 7,36 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 7,58 (1H, д, J=2,3 Гц).
34		6	ЯМР2: 0,84-1,01 (1H, м), 1,02-1,40 (24H, м), 1,43-1,92 (10H, м), 2,29-2,38 (1H, м), 2,41-2,50 (1H, м), 2,50-2,61 (1H, м), 2,66-2,73 (1H, м), 3,08 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,16 (2H, т, J=9,3 Гц), 6,99 (1H, дд, J=2,5, 8,7 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,23-7,31 (1H, м).
35		1	ЯМР2: 0,10 (6H, c), 0,91 (9H, c), 2,30 (3H, c), 3,92-4,01 (4H, м), 7,19-7,22 (1H, м), 7,32-7,36 (1H, м).

[Таблица 1-5]

Ссыл. пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
36		2	ЯМР2: 0,10 (6H, c), 0,81-1,04 (10H, м), 1,13-1,90 (13H, м), 2,22-2,36 (4H, м), 2,41-2,59 (2H, м), 2,66 (1H, дд, J=1,4, 11,2 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,93-4,03 (4H, м),

			6,80-6,85 (1H, м), 6,94-6,99 (1H, м).
37		1	ЯМР2: 0,07 (6H, д, J=1,4 Гц), 0,89 (9H, с), 2,27 (3H, с), 3,87 -3,93 (2H, м), 4,05-4,12 (2H, м), 7,03-7,11 (2H, м).
38		2	ЯМР2: 0,08 (6H, с), 0,77-1,05 (10H, с), 1,13-1,43 (3H, м), 1,47-1,92 (10H, м), 2,21-2,36 (4H, м), 2,41-2,58 (2H, м), 2,61-2,69 (1H, м), 3,04 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,85-3,97 (2H, м), 4,01-4,12 (2H, м), 6,65-6,74 (2H, м).
39		1	ЯМР2: 0,99-1,16 (21H, м), 3,98-4,04 (2H, м), 4,18-4,25 (2H, м), 7,00-7,11 (2H, м).
40		2	ЯМР2: 0,84-1,16 (25H, м), 1,17-1,82 (8H, м), 2,25 (1H, ддд, J=3,2, 8,5, 11,4 Гц), 2,41 (1H, дд, J=10,1, 11,1 Гц), 2,47-2,61 (1H, м), 2,97 (1H, дд, J=2,8, 11,1 Гц), 3,08 (1H, дтт, J=3,2, 6,2, 12,6 Гц), 4,03 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,16 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,79 (1H, дд, J=2,5, 12,1 Гц), 6,92 (1H, дд, J=1,8, 2,5 Гц).
41		42	ЯМР2: 0,86-1,68 (31H, м), 1,68-1,80 (2H, м), 2,27 (1H, ддд, J=3,4, 8,5, 11,6 Гц), 2,46 (1H, дд, J=10,1, 11,2 Гц), 2,56 (1H, ддд, J=3,7, 8,5, 10,9 Гц), 2,95 (1H, дд, J=2,8, 11,1 Гц), 3,04-3,16 (1H, м), 4,01-4,17 (4H, м), 6,91 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97 (1H, дд, J=2,5, 8,7 Гц), 7,16 (1H, д, J=2,5 Гц).
42		2	ЯМР2: 0,85-1,17 (25H, м), 1,17-1,61 (4H, м), 1,61-1,82 (4H, м), 2,25 (1H, ддд, J=3,3, 8,5, 11,5 Гц), 2,41 (1H, дд, J=10,2, 11,1 Гц), 2,51-2,60 (1H, м), 2,96 (1H, дд, J=2,8, 11,1 Гц), 3,03-3,14 (1H, м), 4,03 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,16 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,78 (1H, дд, J=2,5, 12,1 Гц), 6,92 (1H, дд, J=1,8, 2,5 Гц).

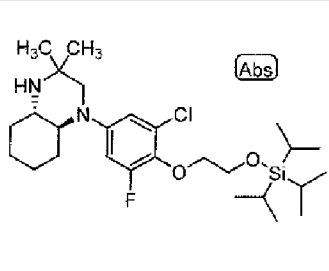
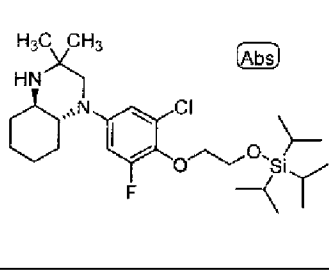
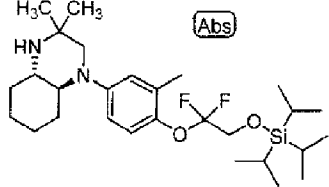
[Таблица 1-6]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
43		2	<p>ЯМР2: 0,85-1,17 (25H, м), 1,17-1,61 (4H, м), 1,61-1,82 (4H, м), 2,25 (1H, ддд, J=3,3, 8,5, 11,5 Гц), 2,41 (1H, дд, J=10,2, 11,1 Гц), 2,51-2,60 (1H, м), 2,96 (1H, дд, J=2,8, 11,1 Гц), 3,03-3,14 (1H, м), 4,03 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,16 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,78 (1H, дд, J=2,5, 12,1 Гц), 6,92 (1H, дд, J=1,8, 2,5 Гц).</p>
44		2	<p>ЯМР2: 0,85-1,84 (33H, м), 2,32 (1H, ддд, J=3,1, 8,5, 11,4 Гц), 2,46 (1H, дд, J=10,1, 11,2 Гц), 2,58 (1H, ддд, J=3,7, 8,5, 10,8 Гц), 3,00 (1H, дд, J=2,8, 11,1 Гц), 3,06-3,16 (1H, м), 4,16 (2H, т, J=9,3 Гц), 6,99 (1H, дд, J=2,6, 8,7 Гц), 7,18 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,27 (1H, дд, J=1,4, 8,7 Гц).</p>
45		2	<p>ЯМР2: 0,83-1,59 (32H, м), 1,59-1,78 (4H, м), 2,18-2,29 (1H, м), 2,59 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,70-2,82 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,99-7,07 (2H, м), 7,08-7,15 (2H, м).</p>
46		2	<p>ЯМР2: 0,81-1,59 (32H, м), 1,59-1,78 (4H, м), 2,18-2,29 (1H, м), 2,59 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,70-2,82 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,99-7,07 (2H, м), 7,08-7,15 (2H, м).</p>
47		2	<p>ЯМР2: 0,80-1,45 (32H, м), 1,59-1,82 (4H, м), 2,22 (1H, ддд, J=3,0, 8,7, 11,5 Гц), 2,59 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,70-2,87 (2H, м), 4,13 (2H, т, J=9,1 Гц), 6,80 (1H, ддд, J=1,3, 2,6, 8,7 Гц), 6,85 (1H, дд, J=2,5, 11,8 Гц), 7,15-7,23 (1H, м).</p>
48		2	<p>ЯМР2: 0,80-1,45 (32H, м), 1,59-1,82 (4H, м), 2,22 (1H, ддд, J=3,0, 8,7, 11,5 Гц), 2,59 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,70-2,87 (2H, м), 4,13 (2H, т, J=9,1 Гц), 6,80 (1H, ддд, J=1,3, 2,6,</p>

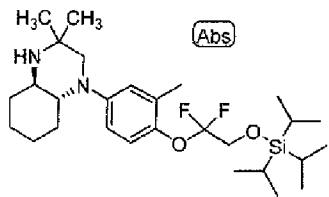
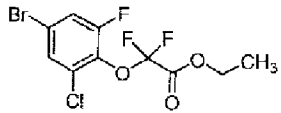
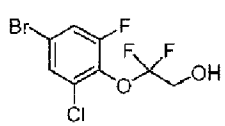
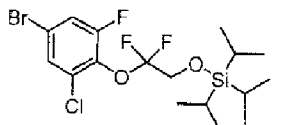
			8,7 Гц), 6,85 (1H, дд, J=2,5, 11,8 Гц), 7,15-7,23 (1H, м).
49		2	ЯМР2: 0,81-1,46 (32H, м), 1,66-1,87 (3H, м), 1,88-2,01 (1H, м), 2,51-2,64 (1H, м), 2,69-2,83 (1H, м), 2,89 (1H, д, J=12,6 Гц), 3,00 (1H, д, J=12,6 Гц), 4,65 (2H, с), 6,31-6,45 (2H, м).

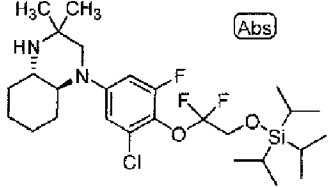
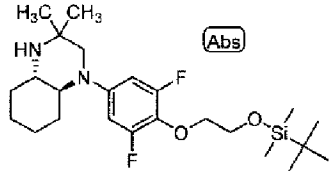
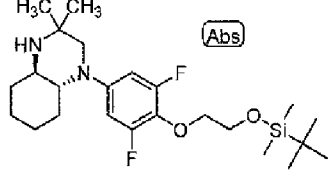
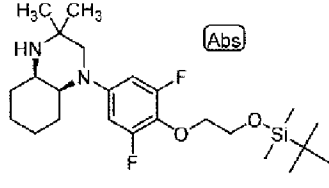
[Таблица 1-7]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
50		2	ЯМР2: 0,91-1,52 (32H, м), 1,64-1,84 (4H, м), 2,38 (1H, ддд, J=3,2, 9,0, 11,8 Гц), 2,66-2,81 (2H, м), 2,87 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,65 (2H, с), 6,83 (1H, дд, J=2,2, 8,4 Гц), 7,00 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,34 (1H, д, J=8,4 Гц).
51		2	ЯМР2: 0,92-1,43 (32H, м), 1,60-1,83 (4H, м), 2,33 (1H, ддд, J=3,2, 8,9, 11,9 Гц), 2,66 (1H, д, J=11,5 Гц), 2,72-2,81 (1H, м), 2,85 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,83 (3H, с), 4,64 (2H, с), 6,53 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,59 (1H, дд, J=1,9, 8,2 Гц), 7,28 (1H, д, J=8,2 Гц).
52		2	ЯМР2: 0,83-1,41 (32H, м), 1,53-1,77 (4H, м), 2,16 (1H, ддд, J=3,3, 8,8, 11,5 Гц), 2,56 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,67-2,78 (2H, м), 4,01-4,18 (4H, м), 6,86-6,97 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=2,3 Гц).
53		2	ЯМР2: 0,83-1,41 (32H, м), 1,53-1,77 (4H, м), 2,16 (1H, ддд, J=3,3, 8,8, 11,5 Гц), 2,56 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,67-2,78 (2H, м), 4,01-4,18 (4H, м), 6,86-6,97 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=2,3 Гц).

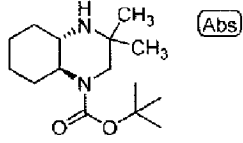
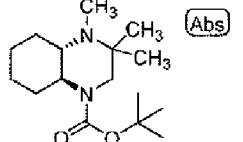
54		2	ЯМР2: 0,80-1,43 (32H, м), 1,59-1,77 (4H, м), 2,11-2,21 (1H, м), 2,55 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,68-2,80 (2H, м), 4,03 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,15 (2H, т, J=5,5 Гц), 6,73 (1H, дд, J=2,5, 12,1 Гц), 6,84-6 88 (1H, м).
55		2	ЯМР2: 0,80-1,43 (32H, м), 1,59-1,77 (4H, м), 2,11-2,21 (1H, м), 2,55 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,68-2,80 (2H, м), 4,03 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,15 (2H, т, J=5,5 Гц), 6,73 (1H, дд, J=2,5, 12,1 Гц), 6,84-6 88 (1H, м).
56		6	ЯМР2: 0,76-1,41 (32H, м), 1,58-1,78 (4H, м), 2,16 - ,2,29 (4H, м), 2,54-2,62 (1H, м), 2,70-2,80 (2H, м), 4,10 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,84-6,93 (2H, м), 7,12 (1H, д, J=8,5 Гц).

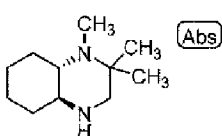
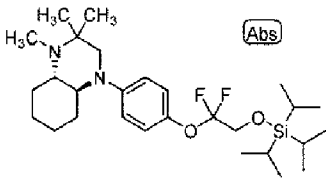
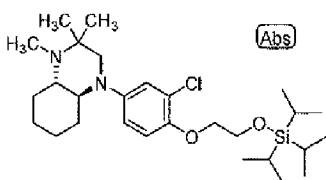
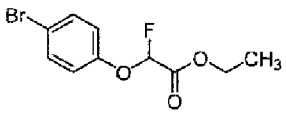
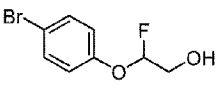
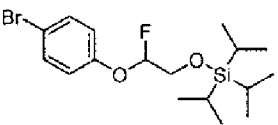
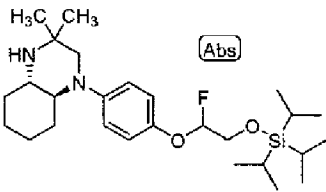
[Таблица 1-8]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
57		2	ЯМР2: 0,76-1,41 (32H, м), 1,58-1,78 (4H, м), 2,16 - ,2,29 (4H, м), 2,54-2,62 (1H, м), 2,70-2,80 (2H, м), 4,10 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,84-6,93 (2H, м), 7,12 (1H, д, J=8,5 Гц).
58		3	ЯМР2: 1,41 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,44 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,30 (1H, дд, J=2,3, 8,9 Гц), 7,43 (1H, т, J=2,1 Гц).
59		4	ЯМР2: 2,10-2,20 (1H, м), 4,06-4,16 (2H, м), 7,29 (1H, дд, J=2,3, 8,9 Гц), 7,42 (1H, т, J=2,1 Гц).
60		5	ЯМР2: 1,01-1,28 (21H, м), 4,20 (2H, т, J=9,4 Гц), 7,26 (1H, дд, J=2,3, 8,9 Гц), 7,40 (1H, т, J=2,1 Гц).

61		6	ЯМР2: 0,65-1,81 (32H, м), 1,65-1,81 (4H, м), 2,26 (1H, ддд, J=3,1, 9,0, 11,7 Гц), 2,63 (1H, д, J=11,5 Гц), 2,75 (1H, ддд, J=3,3, 8,9, 10,8 Гц), 2,82 (1H, д, J=11,5 Гц), 4,20 (2H, т, J=9,5 Гц), 6,74 (1H, дд, J=2,5, 11,4 Гц), 6,87 (1H, дд, J=1,8, 2,5 Гц).
62		2	ЯМР2: 0,07 (6H, с), 0,87 (9H, с), 0,94-1,10 (4H, м), 1,14-1,47 (7H, м), 1,61-1,78 (4H, м), 2,11-2,20 (1H, м), 2,54 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,68-2,78 (2H, м), 3,87-3,96 (2H, м), 4,10-4,19 (2H, м), 6,55-6,66 (2H, м).
63		2	ЯМР2: 0,07 (6H, с), 0,87 (9H, с), 0,94-1,10 (4H, м), 1,14-1,47 (7H, м), 1,61-1,78 (4H, м), 2,11-2,20 (1H, м), 2,54 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,68-2,78 (2H, м), 3,87-3,96 (2H, м), 4,10-4,19 (2H, м), 6,55-6,66 (2H, м).
64		2	ЯМР2: 0,89 (1H, ушир.с), 0,98-1,15 (21H, м), 1,18 (3H, с), 1,21 (3H, с), 1,22-1,32 (2H, м), 1,32-1,48 (2H, м), 1,61-1,79 (4H, м), 2,65 (1H, д, J=11,8 Гц), 2,86 (1H, д, J=11,8 Гц), 3,36-3,41 (1H, м), 3,47 (1H, дт, J=4,0, 11,9 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,08 (2H, т, J=5,5 Гц), 6,26-6,38 (2H, м).

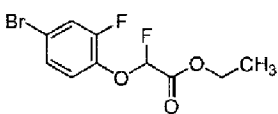
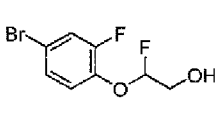
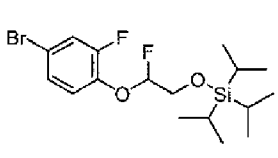
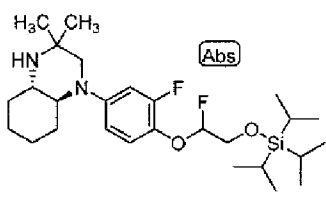
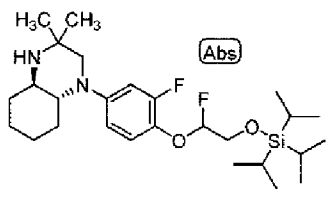
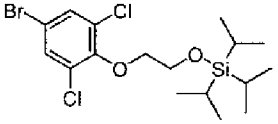
[Таблица 1-9]

Ссыл. пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
65		65	ЯМР2: 0,85-1,43 (11H, м), 1,46 (9H, с), 1,63-1,93 (3H, м), 2,09-2,23 (1H, м), 2,50-2,67 (1H, м), 2,95 (1H, д, J=13,9 Гц), 3,04-3,19 (1H, м), 3,56 (1H, д, J=13,9 Гц).
66		66	ЯМР2: 0,91 (3H, с), 1,11 (3H, с), 1,12-1,42 (4H, м), 1,44 (9H, с), 1,64-1,88 (2H, м), 1,90-2,10 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,38-2,51 (1H, м), 2,95 (1H, д, J=13,9 Гц), 3,24-3,40

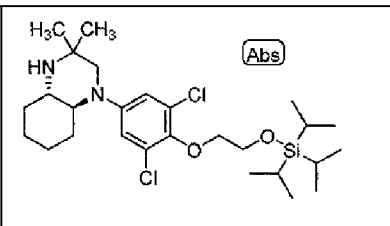
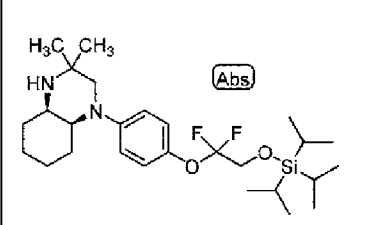
			(1H, м), 3,57 (1H, д, J=13,9 Гц).
67		67	ЯМР2: 0,91-1,85 (14H, м), 1,91-2,1 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,30-2,42 (1H, м), 2,62 (1H, д, J=12,1 Гц), 2,80 (1H, д, J=12,1 Гц).
68		68	ЯМР2: 0,91-1,35 (30H, м), 1,52-1,69 (3H, м), 1,71-1,82 (1H, м), 2,06-2,15 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,28 (1H, ддд, J=3,4, 8,7, 10,9 Гц), 2,52 (1H, ддд, J=3,1, 8,7, 11,6 Гц), 2,65 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,79 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,07 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,02-7,08 (2H, м), 7,08-7,15 (2H, м).
69		68	ЯМР2: 0,94-1,34 (31H, м), 1,50-1,63 (2H, м), 1,71-1,81 (1H, м), 2,04-2,14 (1H, м), 2,18-2,31 (4H, м), 2,45 (1H, ддд, J=3,1, 8,8, 11,4 Гц), 2,59 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,77 (1H, д, J=11,2 Гц), 4,03-4,14 (4H, м), 6,90 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,95 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 7,12 (1H, д, J=2,4 Гц).
70		3	ЯМР2: 1,36 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,36 (2H, кв, J=7,2 Гц), 5,90 (1H, д, J=59,4 Гц), 6,98-7,06 (2H, м), 7,42-7,51 (2H, м).
71		4	ЯМР2: 1,87 (1H, дт, J=3,7, 7,5 Гц), 3,82-3,99 (2H, м), 5,79 (1H, тд, J=4,5, 62,1 Гц), 6,94-7,02 (2H, м), 7,40-7,49 (2H, м).
72		5	ЯМР2: 0,90-1,33 (21H, м), 3,92-4,07 (2H, м), 5,73 (1H, тд, J=4,7, 61,6 Гц), 6,94-7,01 (2H, м), 7,39-7,46 (2H, м).
73		6	ЯМР2: 0,75-1,45 (32H, м), 1,53-1,77 (4H, м), 2,15-2,27 (1H, м), 2,58 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,70-2,82 (2H, м), 3,92-4,06 (2H, м), 5,74 (1H, тдд, J=3,2, 4,7, 62,2 Гц), 6,96-7,09 (4H, м).

[Таблица 1-10]

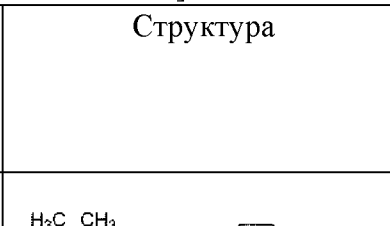
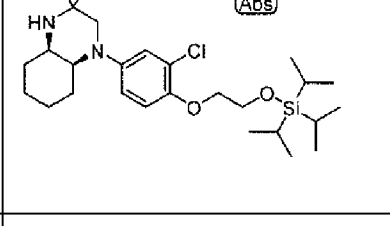
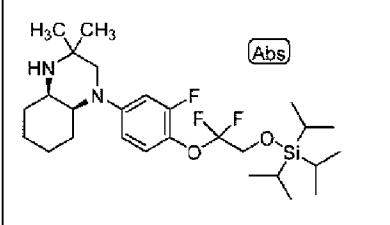
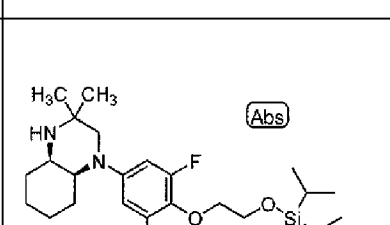
Ссыл.	Структура	Ссыл.	Данные
-------	-----------	-------	--------

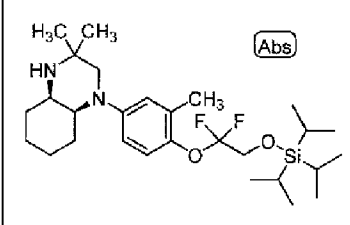
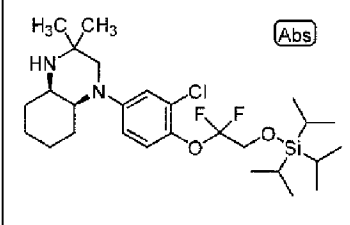
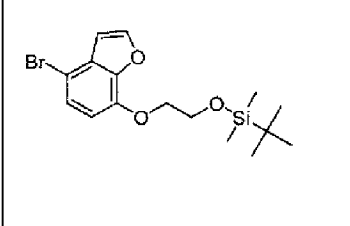
Пр.		пр. способ	
74		3	<p>ЯМР2: 1,36 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,37 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,87 (1H, д, J=58,7 Гц), 7,13 (1H, тд, J=1,1, 8,5 Гц), 7,22-7,29 (1H, м), 7,33 (1H, дд, J=2,3, 9,9 Гц).</p>
75		4	<p>ЯМР2: 1,99 (1H, тд, J=1,2, 7,1 Гц), 3,88-4,00 (2H, м), 5,73 (1H, тд, J=4,6, 61,5 Гц), 7,12 (1H, тд, J=1,2, 8,6 Гц), 7,22-7,28 (1H, м), 7,31 (1H, дд, J=2,3, 10,0 Гц).</p>
76		5	<p>ЯМР2: 0,96-1,31 (21H, м), 4,01 (1H, д, J=4,7 Гц), 4,04 (1H, дд, J=1,5, 4,7 Гц), 5,70 (1H, тд, J=4,7, 61,4 Гц), 7,11 (1H, тд, J=1,1, 8,6 Гц), 7,23 (1H, ддд, J=1,5, 2,3, 8,8 Гц), 7,29 (1H, дд, J=2,3, 10,0 Гц).</p>
77		6	<p>ЯМР2: 0,68-1,45 (32H, м), 1,45-1,78 (4H, м), 2,14-2,24 (1H, м), 2,57 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,69-2,82 (2H, м), 4,00 (1H, д, J=4,7 Гц), 4,04 (1H, дд, J=3,4, 4,7 Гц), 5,68 (1H, тдд, J=1,4, 4,6, 62,1 Гц), 6,81 (1H, ддд, J=1,3, 2,5, 8,7 Гц), 6,86 (1H, дд, J=2,4, 12,2 Гц), 7,12 (1H, тд, J=1,1, 8,9 Гц).</p>
78		6	<p>ЯМР2: 0,68-1,45 (32H, м), 1,45-1,78 (4H, м), 2,14-2,24 (1H, м), 2,57 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,69-2,82 (2H, м), 4,00 (1H, д, J=4,7 Гц), 4,04 (1H, дд, J=3,4, 4,7 Гц), 5,68 (1H, тдд, J=1,4, 4,6, 62,1 Гц), 6,81 (1H, ддд, J=1,3, 2,5, 8,7 Гц), 6,86 (1H, дд, J=2,4, 12,2 Гц), 7,12 (1H, тд, J=1,1, 8,9 Гц).</p>
79		1	<p>ЯМР2: 1,01-1,20 (21H, м), 4,04-4,15 (4H, м), 7,43 (2H, с).</p>



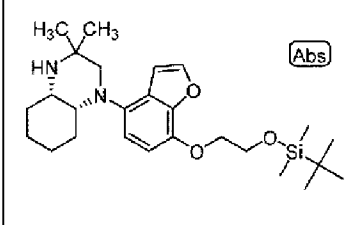
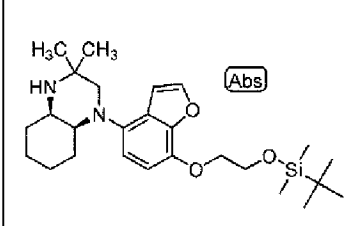
80		2	ЯМР2: 0,93-1,42 (32H, м), 1,50-1,79 (4H, м), 2,13-2,22 (1H, м), 2,56 (1H, дд, J=11,3 Гц), 2,68-2,78 (2H, м), 4,05-4,13 (4H, м), 6,99 (2H, с).
81		2	ЯМР2: 1,06-1,47 (32H, м), 1,62-1,80 (4H, м), 2,71 (1H, д, J=11,7 Гц), 2,94 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,43 (1H, д, J=3,4 Гц), 3,55-3,63 (1H, м), 4,06 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,75-6,82 (2H, м), 7,02-7,08 (2H, м)

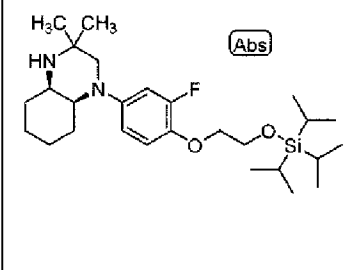
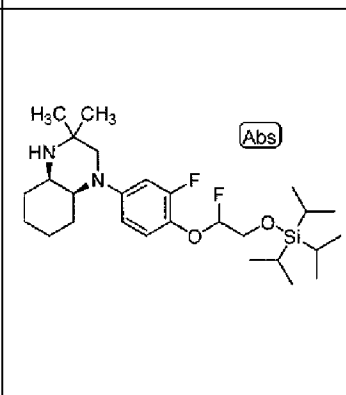
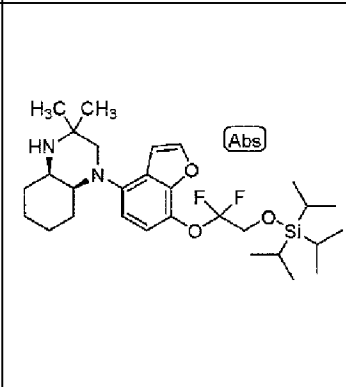
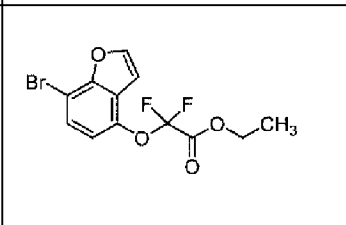
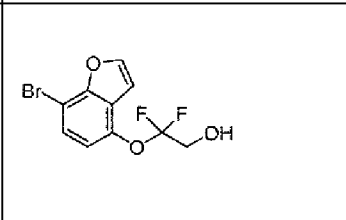
[Таблица 1-11]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
82		82	ЯМР2: 1,03-1,42 (32H, м), 1,59-1,75 (4H, м), 2,68 (1H, д, J=11,6 Гц), 2,82 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,39-3,53 (2H, м), 4,00-4,10 (4H, м), 6,68 (1H, дд, J=9,0, 2,9 Гц), 6,85 (1H, д, J=2,9 Гц), 6,90 (1H, д, J=9,0 Гц).
83		2	ЯМР2: 1,04-1,43 (32H, м), 1,62-1,82 (4H, м), 2,69 (1H, д, J=11,9 Гц), 2,95 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,37-3,44 (1H, м), 3,51-3,60 (1H, м), 4,11 (2H, т, J=9,1 Гц), 6,48-6,61 (2H, м), 7,05-7,15 (1H, м)
84		2	ЯМР2: 0,98-1,45 (32H, м), 1,63-1,77 (4H, м), 2,66 (1H, д, J=11,7 Гц), 2,86 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,36-3,42 (1H, м), 3,44-3,52 (1H, м), 3,98-4,11 (4H, м), 6,47 (1H, дд, J=13,9, 3,0 Гц), 6,56 (1H, дд, J=3,0, 1,7 Гц).
85		85	ЯМР2: 0,93-1,58 (32H, м), 1,67-1,77 (1H, м), 1,96-2,11 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,75 (1H, д, J=11,5 Гц), 2,88 (1H, д, J=3,3 Гц), 2,95 (1H, д, J=11,5 Гц), 3,49-3,57 (1H, м), 3,99-4,08 (4H, м), 6,66 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 6,83 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,89 (1H, д,

			J=9,0 Гц).
86		2	ЯМР2: 1,05-1,47 (32H, м), 1,64-1,80 (4H, м), 2,23 (3H, с), 2,70 (1H, д, J=11,7 Гц), 2,94 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,38-3,46 (1H, м), 3,54-3,63 (1H, м), 4,09 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,59-6,67 (2H, м), 7,02-7,09 (1H, м)
87		2	ЯМР2: 0,97-1,48 (32H, м), 1,64-1,81 (4H, м), 2,70 (1H, д, J=11,8 Гц), 2,93 (1H, д, J=11,8 Гц), 3,38-3,43 (1H, м), 3,52-3,61 (1H, м), 4,14 (2H, т, J=9,4 Гц), 6,68 (1H, дд, J=9,2, 3,0 Гц), 6,82 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,12-7,20 (1H, м).
88		1	ЯМР2: 0,11 (6H, с), 0,91 (9H, с), 4,05 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,26 (2H, т, J=5,3 Гц), 6,74 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,79 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,27 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,66 (1H, д, J=2,2 Гц).

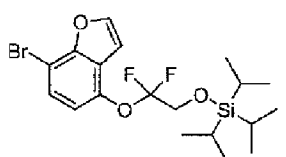
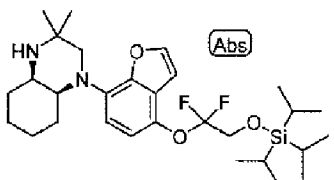
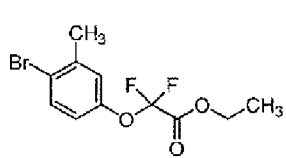
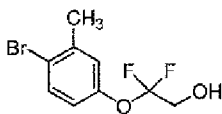
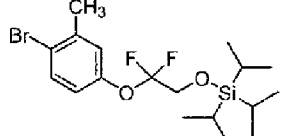
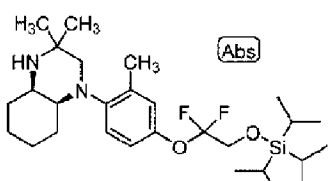
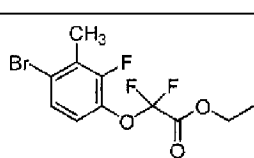
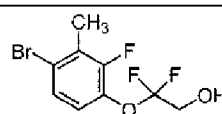
[Таблица 1-12]

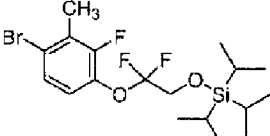
Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
89		2	ЯМР2: 0,10 (6H, с), 0,91 (9H, с), 1,00-1,11 (2H, м), 1,20 (3H, с), 1,32 (3H, с), 1,37-1,41 (2H, м), 1,60-1,90 (5H, м), 2,67 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,41-3,51 (1H, м), 3,58-3,63 (1H, м), 4,03 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,20 (2H, т, J=5,6 Гц), 6,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,71 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,80 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,57 (1H, д, J=2,2 Гц).
90		2	ЯМР2: 0,10 (6H, с), 0,91 (9H, с), 0,98-1,11 (2H, м), 1,20 (3H, с), 1,32 (3H, с), 1,36-1,41 (2H, м), 1,61-1,91 (5H, м), 2,67 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,41-3,51 (1H, м), 3,57-3,64 (1H, м),

			4,03 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,20 (2H, т, J=5,6 Гц), 6,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,71 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,80 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,57 (1H, д, J=2,2 Гц).
91		2	ЯМР2: 0,98-1,29 (28H, м), 1,30-1,49 (4H, м), 1,61-1,79 (4H, м), 2,66 (1H, д, J=11,6 Гц), 2,84 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,39-3,45 (1H, м), 3,45-3,54 (1H, м), 3,97-4,10 (4H, м), 6,46-6,53 (1H, м), 6,60 (1H, дд, J=14,6, 2,9 Гц), 6,86-6,95 (1H, м).
92		2	ЯМР2: 0,99-1,31 (28H, м), 1,31-1,50 (4H, м), 1,62-1,80 (4H, м), 2,68 (1H, д, J=11,8 Гц), 2,90 (1H, дд, J=11,8, 1,9 Гц), 3,38-3,44 (1H, м), 3,49-3,58 (1H, м), 3,93-4,08 (2H, м), 5,44-5,74 (1H, м), 6,48-6,55 (1H, м), 6,58 (1H, дт, J=14,2, 2,5 Гц), 7,06 (1H, т, J=9,0 Гц).
93		2	ЯМР2: 1,00-1,26 (25H, м), 1,31 (3H, с), 1,33-1,50 (4H, м), 1,61-1,78 (3H, м), 1,80-1,95 (1H, м), 2,77 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,05 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,52-3,63 (2H, м), 4,19 (2H, т, J=9,2 Гц), 6,51 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,81 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,02-7,09 (1H, м), 7,56 (1H, д, J=2,2 Гц).
94		3	ЯМР2: 1,37 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,40 (2H, кв, J=7,2 Гц), 6,93-6,99 (1H, м), 6,99-7,08 (1H, м), 7,43 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,67-7,72 (1H, м).
95		4	ЯМР2: 2,15-2,23 (1H, м), 4,04-4,11 (2H, м), 6,89-6,95 (1H, м), 7,05 (1H, дт, J=8,5, 1,2 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,68 (1H, д, J=2,2 Гц).

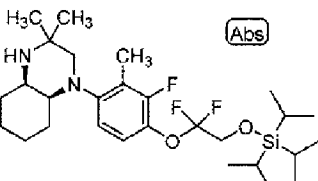
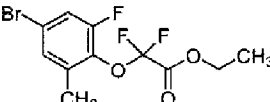
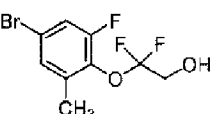
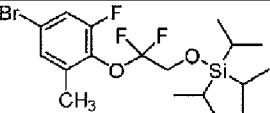
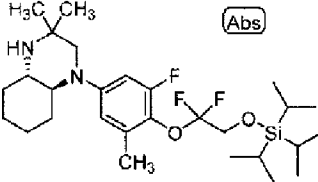
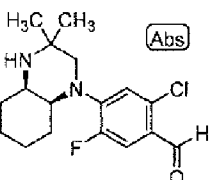
[Таблица 1-13]

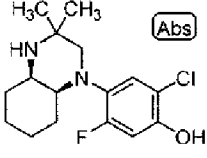
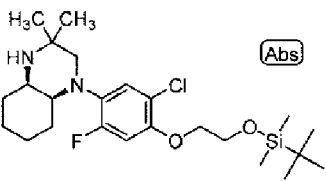
Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр.	Данные
--------------	-----------	--------------	--------

		способ	
96		5	ЯМР2: 1,04-1,28 (21H, м), 4,16 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,89-6,95 (1H, м), 7,01-7,08 (1H, м), 7,41 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,66 (1H, д, J=2,2 Гц).
97		2	ЯМР2: 1,00-1,25 (24H, м), 1,32 (3H, с), 1,35-1,52 (4H, м), 1,58-1,76 (4H, м), 1,78-1,93 (1H, м), 2,90-3,03 (2H, м), 3,59-3,64 (1H, м), 3,91-4,00 (1H, м), 4,14 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,57 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,82 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,93-7,00 (1H, м), 7,57 (1H, д, J=2,2 Гц).
98		3	ЯМР2: 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,34-2,42 (3H, м), 4,39 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,89-6,97 (1H, м), 7,08-7,14 (1H, м), 7,50 (1H, д, J=8,7 Гц).
99		4	ЯМР2: 2,11 (1H, т, J=7,4 Гц), 2,39 (3H, с), 3,95-4,01 (2H, м), 6,88-6,96 (1H, м), 7,06-7,12 (1H, м), 7,49 (1H, д, J=8,6 Гц).
100		5	ЯМР2: 0,84-1,37 (21H, м), 2,38 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=8,9 Гц), 6,87-6,95 (1H, м), 7,06-7,11 (1H, м), 7,47 (1H, д, J=8,6 Гц).
101		2	ЯМР2: 0,96-1,23 (24H, м), 1,24-1,49 (7H, м), 1,55-1,74 (4H, м), 1,81-1,92 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,39 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,80-2,90 (1H, м), 3,09 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,48-3,54 (1H, м), 4,06 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,81 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,94 (1H, дд, J=8,5, 3,0 Гц), 7,01 (1H, д, J=3,0 Гц).
102		3	ЯМР2: 1,40 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,30-2,39 (3H, м), 4,42 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,01-7,10 (1H, м), 7,33 (1H, дд, J=8,8, 2,0 Гц).
103		4	ЯМР2: 2,17 (1H, т, J=7,5 Гц), 2,33-2,38 (3H, м), 3,99-4,09 (2H, м), 7,01-7,11 (1H, м), 7,49 (1H, д, J=8,6 Гц).

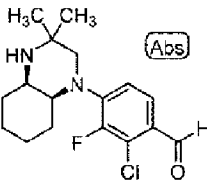
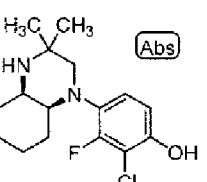
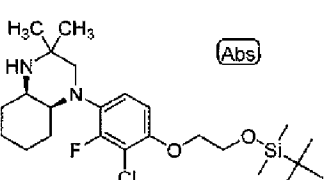
			м), 7,32 (1H, дд, J=8,8, 2,0 Гц).
104		5	ЯМР2: 1,00-1,23 (21H, м), 2,32-2,37 (3H, м), 4,14 (2H, т, J=9,1 Гц), 7,05 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,29 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц).

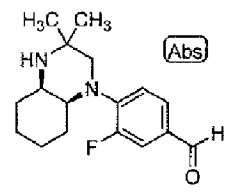
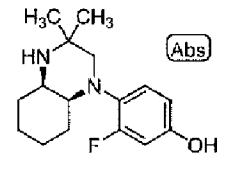
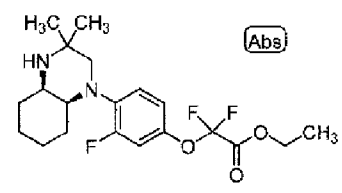
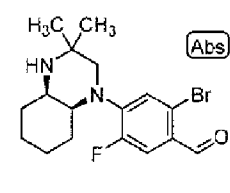
[Таблица 1-14]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
105		2	ЯМР2: 0,94-1,26 (25H, м), 1,30 (3H, с), 1,31-1,46 (3H, м), 1,53-1,67 (4H, м), 1,77-1,92 (1H, м), 2,22-2,27 (3H, м), 2,40 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,81-2,91 (1H, м), 3,08 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,50-3,55 (1H, м), 4,13 (2H, т, J=9,1 Гц), 6,59 (1H, дд, J=8,8, 1,8 Гц), 7,03 (1H, т, J=8,8 Гц).
106		3	ЯМР2: 1,41 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,33 (3H, с), 4,43 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,14-7,22 (2H, м).
107		4	ЯМР2: 2,09-2,17 (1H, м), 2,31 (3H, т, J=0,9 Гц), 4,08 (2H, тд, J=7,5, 8,9 Гц), 7,13-7,21 (2H, м).
108		5	ЯМР2: 1,03-1,22 (21H, м), 2,30 (3H, с), 4,17 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,11-7,18 (2H, м).
109		2	ЯМР2: 0,98-1,43 (32H, м), 1,51-1,78 (4H, м), 2,16-2,24 (1H, м), 2,28 (3H, с), 2,57 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,69-2,83 (2H, м), 4,16 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,65-6,74 (2H, м).
110		110	ЯМР2: 1,18 (3H, с), 1,23-1,32 (6H, м), 1,39-1,49 (2H, м), 1,62-1,71 (2H, м), 1,73-1,85 (1H, м), 1,95-2,09 (1H, м), 3,00-3,04 (2H, м), 3,44-3,51 (1H, м), 3,64-3,74 (1H, м), 6,75 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,53 (1H, д, J=14,1 Гц), 10,16-10,22 (1H, м).

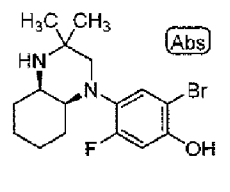
111		111	ЯМР1: 0,81-0,91 (1H, м), 0,93-1,10 (4H, м), 1,11-1,27 (4H, м), 1,38-1,64 (4H, м), 1,70-1,97 (2H, м), 2,35 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,88 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,09-3,17 (1H, м), 3,33-3,38 (1H, м), 6,69 (1H, д, J=13,6 Гц), 6,81 (1H, д, J=9,2 Гц), 10,21 (1H, ушир.с).
112		112	ЯМР2: 0,10 (6H, с), 0,90 (9H, с), 1,04-1,18 (5H, м), 1,24-1,40 (5H, м), 1,59-1,88 (5H, м), 2,50 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,92 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,25-3,34 (1H, м), 3,49-3,54 (1H, м), 3,94-4,08 (4H, м), 6,72 (1H, д, J=13,6 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,9 Гц).

[Таблица 1-15]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
113		110	ЯМР2: 1,18 (3H, с), 1,21-1,35 (6H, м), 1,38-1,45 (2H, м), 1,62-1,71 (2H, м), 1,73-1,81 (1H, м), 1,97-2,12 (1H, м), 2,98-3,11 (2H, м), 3,46-3,53 (1H, м), 3,61-3,71 (1H, м), 6,74-6,83 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=8,8, 1,6 Гц), 10,23 (1H, с).
114		111	ЯМР1: 0,84-0,91 (1H, м), 0,97-1,12 (4H, м), 1,13-1,30 (4H, м), 1,33-1,67 (5H, м), 1,84-1,98 (1H, м), 2,34 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,93 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,05-3,14 (1H, м), 3,35-3,40 (1H, м), 6,66 (1H, дд, J=9,0, 1,6 Гц), 6,74 (1H, т, J=9,0 Гц), 10,18 (1H, ушир.с).
115		112	ЯМР2: 0,11 (6H, с), 0,90 (9H, с), 1,03-1,14 (2H, м), 1,16 (3H, с), 1,29 (3H, с), 1,31-1,49 (2H, м), 1,56-1,71 (4H, м), 1,76-1,89 (1H, м), 2,50 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,97 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,24-3,34 (1H, м), 3,51-3,56 (1H, м), 3,95-4,10 (4H, м), 6,60-6,73 (2H,

			м).
116		110	ЯМР2: 1,18 (3H, с), 1,21-1,32 (6H, м), 1,37-1,45 (2H, м), 1,64-1,72 (2H, м), 1,72-1,80 (1H, м), 1,94-2,08 (1H, м), 2,96-3,09 (2H, м), 3,47-3,54 (1H, м), 3,64-3,73 (1H, м), 6,89 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,44-7,55 (2H, м), 9,75-9,80 (1H, м).
117		111	ЯМР1: 0,83-0,91 (1H, м), 0,92-1,09 (4H, м), 1,11-1,26 (4H, м), 1,31-1,66 (5H, м), 1,82-1,96 (1H, м), 2,32 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,91 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,04-3,14 (1H, м), 3,34-3,39 (1H, м), 6,37-6,53 (2H, м), 6,69-6,78 (1H, м), 9,33 (1H, с).
118		118	ЯМР2: 1,04-1,22 (5H, м), 1,28 (3H, с), 1,33-1,43 (5H, м), 1,55-1,75 (4H, м), 1,79-1,93 (1H, м), 2,61 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,97 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,36-3,46 (1H, м), 3,51-3,56 (1H, м), 4,39 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,75-6,84 (1H, м), 6,86-6,96 (2H, м).
119		110	ЯМР2: 1,19 (3H, с), 1,21-1,34 (6H, м), 1,40-1,45 (2H, м), 1,64-1,71 (2H, м), 1,72-1,81 (1H, м), 1,95-2,09 (1H, м), 2,99-3,04 (2H, м), 3,45-3,52 (1H, м), 3,64-3,74 (1H, м), 6,94 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,53 (1H, д, J=14,2 Гц), 10,04-10,10 (1H, м).

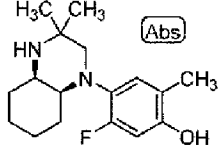
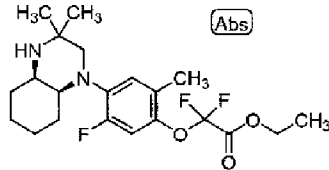
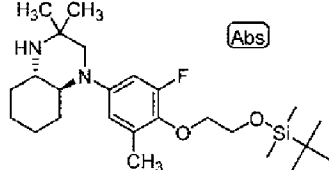
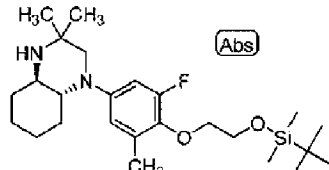
[Таблица 1-16]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
120		111	ЯМР1: 0,80-0,91 (1H, м), 0,96-1,10 (4H, м), 1,15-1,27 (4H, м), 1,35-1,66 (5H, м), 1,82-1,96 (1H, м), 2,36 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,89 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,09-3,19 (1H, м), 3,24-3,33 (1H, м), 6,70 (1H, д, J=13,7 Гц), 6,96 (1H, д, J=9,3 Гц), 10,08 (1H, ушир.с).

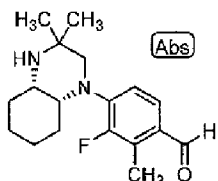
121		112	<p>ЯМР2: 0,11 (6H, c), 0,90 (9H, c), 1,04-1,14 (2H, м), 1,16 (3H, c), 1,22-1,41 (5H, м), 1,54-1,73 (4H, м), 1,74-1,88 (1H, м), 2,50 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,92 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,24-3,33 (1H, м), 3,48-3,54 (1H, м), 3,94-4,07 (4H, м), 6,71 (1H, д, J=13,7 Гц), 7,00 (1H, д, J=9,1 Гц).</p>
122		110	<p>ЯМР2: 1,18 (3H, c), 1,21-1,34 (6H, м), 1,39-1,47 (2H, м), 1,62-1,71 (2H, м), 1,73-1,81 (1H, м), 1,97-2,12 (1H, м), 2,97-3,12 (2H, м), 3,46-3,53 (1H, м), 3,61-3,70 (1H, м), 6,78-6,87 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J=8,8, 1,5 Гц), 10,12-10,17 (1H, м).</p>
123		111	<p>ЯМР1: 0,83-0,91 (1H, м), 0,96-1,09 (4H, м), 1,12-1,26 (4H, м), 1,32-1,67 (5H, м), 1,86-1,98 (1H, м), 2,34 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,94 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,04-3,14 (1H, м), 3,35-3,40 (1H, м), 6,66 (1H, дд, J=9,0, 1,8 Гц), 6,79 (1H, т, J=9,0 Гц), 10,13 (1H, ушир.с).</p>
124		112	<p>ЯМР2: 0,11 (6H, c), 0,90 (9H, c), 1,02-1,20 (5H, м), 1,24-1,41 (5H, м), 1,56-1,71 (4H, м), 1,76-1,90 (1H, м), 2,50 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,97 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,24-3,33 (1H, м), 3,50-3,56 (1H, м), 3,95-4,08 (4H, м), 6,62 (1H, дд, J=9,0, 1,8 Гц), 6,75 (1H, т, J=9,0 Гц).</p>
125		110	<p>ЯМР2: 0,99-1,08 (1H, м), 1,09-1,20 (4H, м), 1,20-1,31 (4H, м), 1,35-1,45 (2H, м), 1,63-1,74 (3H, м), 1,90-2,07 (1H, м), 2,64 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,17 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,57-3,63 (1H, м), 3,66-3,77 (1H, м), 6,99 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,3, 2,0 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,83 (1H, c).</p>

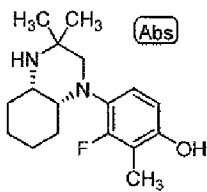
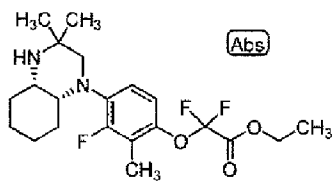
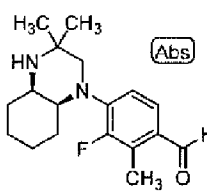
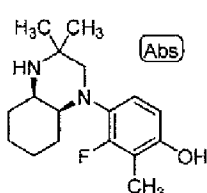
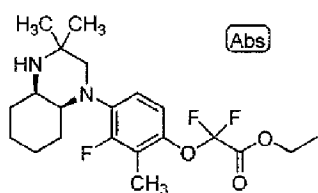


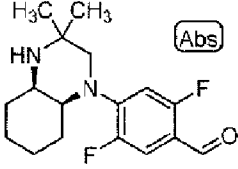


130		111	ЯМР1: 0,81-0,91 (1H, м), 0,93-1,11 (4H, м), 1,15-1,27 (4H, м), 1,28-1,65 (5H, м), 1,82-1,95 (1H, м), 2,03 (3H, с), 2,33 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,91 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,04-3,13 (1H, м), 3,32-3,39 (1H, м), 6,49 (1H, д, J=13,8 Гц), 6,62 (1H, д, J=10,0 Гц), 9,22 (1H, ушир.с).
131		118	ЯМР2: 1,04-1,21 (5H, м), 1,28 (3H, с), 1,34-1,42 (5H, м), 1,56-1,76 (4H, м), 1,77-1,92 (1H, м), 2,21 (3H, с), 2,60 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,95 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,36-3,46 (1H, м), 3,50-3,55 (1H, м), 4,40 (2H, кв, J=7,2 Гц), 6,64 (1H, д, J=9,5 Гц), 6,91 (1H, д, J=12,8 Гц).
132		2	ЯМР2: 0,08 (6H, с), 0,76-1,11 (14H, м), 1,15-1,41 (6H, м), 1,56-1,77 (4H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,26 (3H, с), 2,53 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,67-2,78 (2H, м), 3,90 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,02-4,09 (2H, м), 6,61-6,70 (2H, м).
133		2	ЯМР2: 0,08 (6H, с), 0,76-1,11 (14H, м), 1,15-1,41 (6H, м), 1,56-1,77 (4H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,26 (3H, с), 2,53 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,67-2,78 (2H, м), 3,90 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,02-4,09 (2H, м), 6,61-6,70 (2H, м).

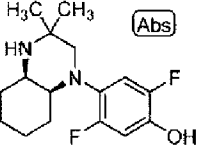
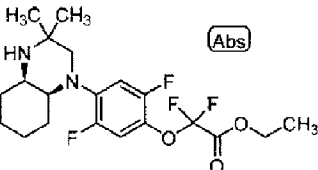
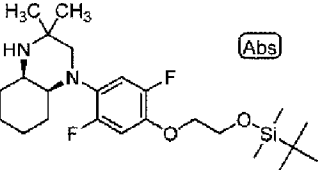
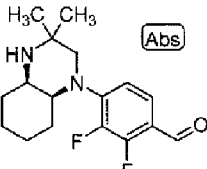
[Таблица 1-18]

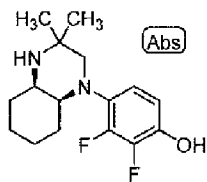
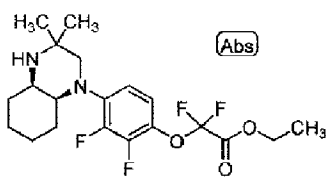
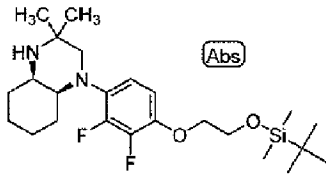
Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
134		110	ЯМР2: 1,18 (3H, с), 1,22-1,30 (6H, м), 1,39-1,46 (2H, м), 1,63-1,79 (3H, м), 1,93-2,07 (1H, м), 2,53-2,58 (3H, м), 2,95 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,04 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,47-3,54 (1H, м), 3,61-3,71 (1H, м), 6,76 (1H, т,

			J=8,5 Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,5, 1,2 Гц), 9,99-10,04 (1H, м).
135		111	ЯМР1: 0,82-0,90 (1H, м), 0,92-1,11 (4H, м), 1,14-1,28 (4H, м), 1,36-1,65 (5H, м), 1,82-1,95 (1H, м), 1,96-2,05 (3H, м), 2,29 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,91 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,06-3,11 (1H, м), 3,34-3,40 (1H, м), 6,48 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,56 (1H, т, J=9,0 Гц), 9,20 (1H, ушир.с).
136		118	ЯМР2: 1,03-1,20 (5H, м), 1,28 (3H, с), 1,34-1,42 (5H, м), 1,56-1,75 (4H, м), 1,78-1,92 (1H, м), 2,13-2,22 (3H, м), 2,58 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,97 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,35-3,44 (1H, м), 3,51-3,56 (1H, м), 4,39 (2H, кв, J=7,2 Гц), 6,65 (1H, т, J=9,2 Гц), 6,89-6,91 (1H, м).
137		110	ЯМР2: 1,18 (3H, с), 1,21-1,32 (5H, м), 1,36-1,46 (3H, м), 1,63-1,71 (2H, м), 1,71-1,79 (1H, м), 1,96-2,07 (1H, м), 2,51-2,60 (3H, м), 2,95 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,04 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,48-3,54 (1H, м), 3,62-3,70 (1H, м), 6,76 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,43-7,50 (1H, м), 9,99-10,04 (1H, м).
138		111	ЯМР1: 0,82-0,90 (1H, м), 0,92-1,09 (4H, м), 1,12-1,28 (4H, м), 1,32-1,64 (5H, м), 1,82-1,96 (1H, м), 1,97-2,02 (3H, м), 2,29 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,91 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,04-3,13 (1H, м), 3,35-3,40 (1H, м), 6,49 (1H, дд, J=9,0, 1,2 Гц), 6,56 (1H, т, J=9,0 Гц), 9,22 (1H, ушир.с).
139		118	ЯМР2: 1,03-1,19 (5H, м), 1,28 (3H, с), 1,34-1,42 (5H, м), 1,56-1,76 (4H, м), 1,78-1,92 (1H, м), 2,17-2,22 (3H, м), 2,58 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,97 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,35-3,44 (1H, м), 3,51-3,56 (1H, м), 4,39 (2H, кв,

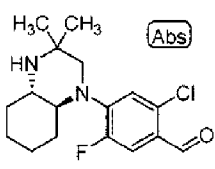
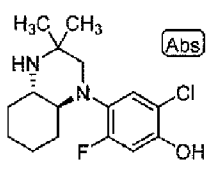
			J=7,1 Гц), 6,65 (1H, т, J=9,0 Гц), 6,90 (1H, д, J=9,0 Гц).
140		110	ЯМР2: 1,18 (3H, с), 1,23-1,35 (6H, м), 1,41-1,48 (2H, м), 1,62-1,71 (2H, м), 1,74-1,82 (1H, м), 1,95-2,10 (1H, м), 3,00 (1H, д, J=12,3 Гц), 3,06 (1H, д, J=12,3 Гц), 3,44-3,51 (1H, м), 3,64-3,74 (1H, м), 6,48 (1H, дд, J=12,3, 7,5 Гц), 7,43 (1H, дд, J=13,1, 7,4 Гц), 10,06-10,11 (1H, м).

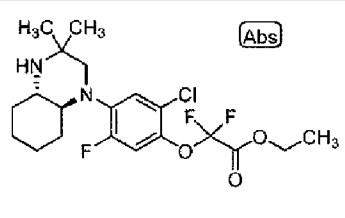
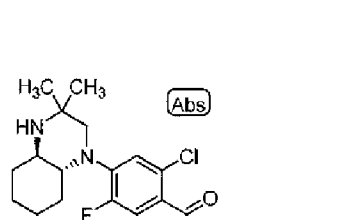
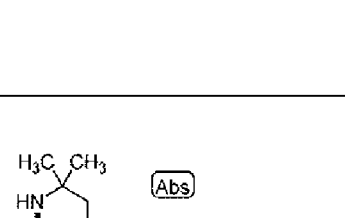
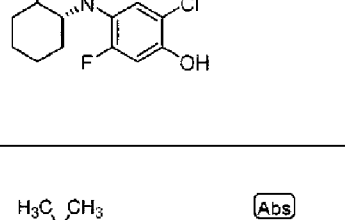
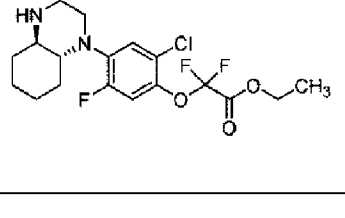
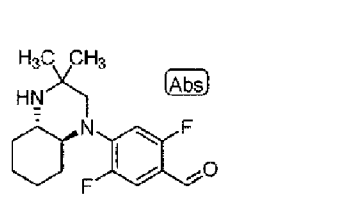
[Таблица 1-19]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
141		111	ЯМР1: 0,79-0,91 (1H, м), 0,93-1,09 (4H, м), 1,12-1,26 (4H, м), 1,32-1,71 (5H, м), 1,82-1,96 (1H, м), 2,36 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,86 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,11-3,21 (1H, м), 3,32-3,41 (1H, м), 6,66-6,74 (2H, м), 9,68 (1H, ушир.с).
142		118	ЯМР2: 1,07-1,22 (5H, м), 1,27 (3H, с), 1,36-1,44 (5H, м), 1,56-1,78 (4H, м), 1,81-1,94 (1H, м), 2,63 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,91 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,41-3,58 (2H, м), 4,41 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,62 (1H, дд, J=12,0, 7,9 Гц), 6,98 (1H, дд, J=12,5, 7,2 Гц).
143		112	ЯМР2: 0,09 (6H, с), 0,90 (9H, с), 0,99-1,18 (5H, м), 1,22-1,44 (5H, м), 1,52-1,90 (5H, м), 2,51 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,89 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,27-3,37 (1H, м), 3,48-3,54 (1H, м), 3,88-4,13 (4H, м), 6,61 (1H, дд, J=12,9, 8,2 Гц), 6,73 (1H, дд, J=13,3, 7,9 Гц)
144		110	ЯМР2: 1,18 (3H, с), 1,22-1,35 (6H, м), 1,39-1,46 (2H, м), 1,64-1,70 (2H, м), 1,74-1,82 (1H, м), 1,98-2,10 (1H, м), 2,99-3,13 (2H, м), 3,45-3,51 (1H, м), 3,64-3,72 (1H, м),

			6,59-6,68 (1H, м), 7,44-7,53 (1H, м), 10,10(1H, с).
145		111	ЯМР1: 0,82-0,93 (1H, м), 0,96-1,09 (4H, м), 1,14-1,27 (4H, м), 1,32-1,67 (5H, м), 1,80-1,97 (1H, м), 2,36 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,90 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,08-3,17 (1H, м), 3,36-3,41 (1H, м), 6,42-6,68 (2H, м), 9,72 (1H, ушир.с)
146		118	ЯМР2: 1,08-1,21 (5H, м), 1,28 (3H, с), 1,34-1,45 (5H, м), 1,58-1,79 (4H, м), 1,82-1,97 (1H, м), 2,66 (1H, д, J=11,5 Гц), 2,97 (1H, д, J=11,5 Гц), 3,40-3,49 (1H, м), 3,50-3,56 (1H, м), 4,42 (2H, кв, J=7,2 Гц), 6,50-6,59 (1H, м), 6,89-6,98 (1H, м).
147		112	ЯМР2: 0,09 (6H, с), 0,90 (9H, с), 1,01-1,18 (5H, м), 1,25-1,45 (5H, м), 1,55-1,91 (5H, м), 2,52 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,94 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,27-3,36 (1H, м), 3,50-3,57 (1H, м), 3,91-4,10 (4H, м), 6,48 (1H, тд, J=9,0, 2,4 Гц), 6,63 (1H, тд, J=9,0, 2,2 Гц).

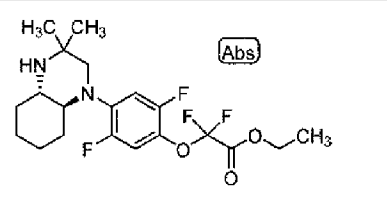
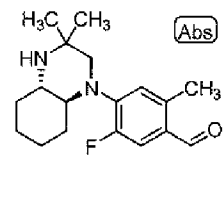
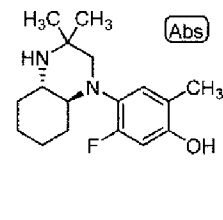
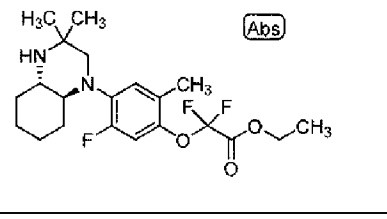
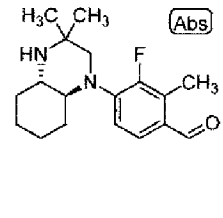
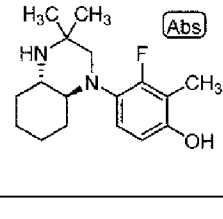
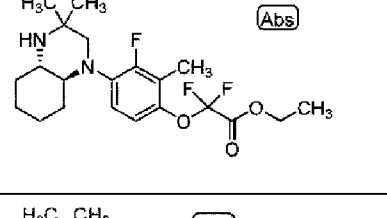
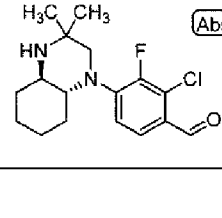
[Таблица 1-20]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
148		110	ЯМР2: 1,00-1,13 (4H, м), 1,22-1,45 (7H, м), 1,69-1,80 (3H, м), 1,85-1,93 (1H, м), 2,51-2,61 (1H, м), 2,66 (1H, д, J=11,5 Гц), 2,79-2,89 (1H, м), 2,97 (1H, д, J=11,5 Гц), 7,04 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,58 (1H, д, J=11,3 Гц), 10,27-10,33 (1H, м).
149		111	ЯМР1: 0,83-1,01 (4H, м), 1,08-1,30 (7H, м), 1,36-1,47 (1H, м), 1,52-1,65 (3H, м), 2,18-2,34 (1H, м), 2,51-2,64 (3H, м), 6,70 (1H, д, J=12,1 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,4 Гц) Водород -ОН не может быть обнаружен.

150		118	ЯМР2: 1,02-1,17 (1H, м), 1,21-1,44 (8H, м), 1,57-1,86 (8H, м), 2,12-2,29 (1H, м), 2,96-3,31 (4H, м), 4,43 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,11 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,25-7,30 (1H, м).
151		110	ЯМР2: 1,00-1,13 (4H, м), 1,21-1,46 (7H, м), 1,67-1,81 (3H, м), 1,85-1,93 (1H, м), 2,51-2,61 (1H, м), 2,65 (1H, д, J=11,5 Гц), 2,78-2,88 (1H, м), 2,97 (1H, д, J=11,5 Гц), 7,04 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,57 (1H, д, J=11,3 Гц), 10,27-10,32 (1H, м)
152		111	ЯМР1: 0,81-0,98 (4H, м), 1,00-1,30 (7H, м), 1,38-1,49 (1H, м), 1,53-1,67 (3H, м), 2,19-2,31 (1H, м), 2,53-2,69 (3H, м), 6,71 (1H, д, J=12,0 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,4 Гц) Водород -ОН не может быть обнаружен.
153		118	ЯМР2: 1,01-1,13 (1H, м), 1,26 (3H, с), 1,28-1,43 (5H, м), 1,50 (3H, с), 1,57-1,79 (5H, м), 1,83-1,99 (1H, м), 2,54-3,05 (4H, м), 4,42 (2H, кв, J=7,1 Гц), 7,09 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,21 (1H, д, J=7,9 Гц).
154		110	ЯМР2: 0,98-1,18 (4H, м), 1,22-1,47 (7H, м), 1,67-1,86 (3H, м), 1,90-1,98 (1H, м), 2,60-2,64 (1H, м), 2,70 (1H, д, J=11,7 Гц), 2,82-2,93 (1H, м), 3,00 (1H, д, J=11,7 Гц), 6,79 (1H, дд, J=11,5, 6,2 Гц), 7,49 (1H, дд, J=11,0, 6,4 Гц), 10,18-10,23 (1H, м).
155		111	ЯМР1: 0,83-1,01 (4H, м), 1,01-1,35 (7H, м), 1,37-1,48 (1H, м), 1,51-1,67 (3H, м), 2,15-2,28 (1H, м), 2,51-2,64 (3H, м), 6,68 (1H, дд, J=11,8, 8,3 Гц), 6,99 (1H, дд, J=12,2, 7,8 Гц), 10,05 (1H, ушир.с).

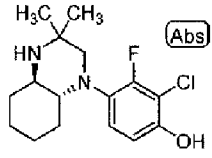
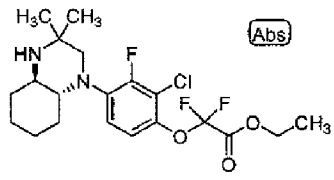
[Таблица 1-21]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
--------------	-----------	------------------------	--------

156		118	ЯМР2: 1,01-1,14 (1H, м), 1,21-1,43 (8H, м), 1,54-1,77 (8H, м), 1,87-1,98 (1H, м), 2,52-3,03 (4H, м), 4,42 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,93-7,01 (2H, м).
157		110	ЯМР2: 0,96-1,10 (4H, м), 1,19-1,46 (7H, м), 1,66-1,79 (3H, м), 1,80-1,88 (1H, м), 2,46-2,68 (5H, м), 2,76-2,87 (1H, м), 2,91 (1H, д, J=11,4 Гц), 6,88 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,46 (1H, д, J=11,4 Гц), 10,12-10,16 (1H, м).
158		111	ЯМР1: 0,79-0,96 (4H, м), 1,01-1,31 (7H, м), 1,32-1,46 (1H, м), 1,47-1,64 (3H, м), 2,03 (3H, с), 2,15-2,29 (1H, м), 2,50-2,65 (3H, м), 6,48 (1H, д, J=12,5 Гц), 6,87 (1H, д, J=9,3 Гц), 9,48 (1H, ушир.с).
159		118	ЯМР2: 0,99-1,14 (1H, м), 1,21-1,44 (8H, м), 1,65-2,02 (8H, м), 2,17-2,39 (4H, м), 3,00-3,47 (4H, м), 4,41 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,97 (1H, д, J=10,6 Гц), 7,05 (1H, д, J=8,5 Гц).
160		110	ЯМР2: 0,97-1,10 (4H, м), 1,21-1,45 (7H, м), 1,65-1,79 (3H, м), 1,82-1,89 (1H, м), 2,47-2,65 (5H, м), 2,78-2,88 (1H, м), 2,92 (1H, д, J=11,4 Гц), 7,03 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,53 (1H, дд, J=8,0, 1,3 Гц), 10,11-10,16 (1H, м)
161		111	ЯМР2: 0,89-1,12 (4H, м), 1,17-1,44 (7H, м), 1,53-1,75 (4H, м), 2,13 (3H, с), 2,20-2,50 (2H, м), 2,56-2,87 (3H, м), 6,49 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,78-6,88 (1H, м).
162		118	ЯМР2: 0,97-1,12 (1H, м), 1,19-1,42 (8H, м), 1,64-2,03 (8H, м), 2,14-2,37 (4H, м), 3,01-3,59 (4H, м), 4,41 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,95-7,07 (2H, м).
163		110	ЯМР2: 0,95-1,12 (4H, м), 1,24-1,45 (7H, м), 1,67-1,79 (3H, м), 1,79-1,87 (1H, м), 2,53-2,68 (2H, м), 2,79-2,89 (1H, м), 2,95 (1H, д,

			J=11,5 Гц), 7,01-7,10 (1H, м), 7,64-7,71 (1H, м), 10,32-10,37 (1H, м).
--	--	--	--

[Таблица 1-22]

Ссыл. Пр.	Структура	Ссыл. пр. способ	Данные
164		111	ЯМР1: 0,84-1,05 (4H, м), 1,10-1,33 (7H, м), 1,36-1,48 (1H, м), 1,53-1,66 (3H, м), 2,28-2,37 (1H, м), 2,53-2,69 (3H, м), 6,69-6,76 (1H, м), 6,92-7,13 (1H, м) Водород -ОН не может быть обнаружен.
165		118	ЯМР2: 1,04-1,13 (1H, м), 1,21-1,44 (8H, м), 1,64-1,94 (8H, м), 2,14-2,33 (1H, м), 3,00-3,36 (4H, м), 4,43 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,09-7,15 (2H, м).

[0142]

Пример 1. Синтез 2-(2,6-дифтор-4-((4a'S,8a'S)-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин]-4'(3'H)-ил)фенокси)этан-1-ола

К раствору (4a'S,8a'S)-4'-(4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3,5-дифторфенил)октагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин] (480 мг) в THF (6 мл) добавляли раствор 1М-ТВАФ/THF (1029 мкл) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. После этого остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/АсОEt). Очищенный продукт рекристаллизовывали из гексана/АсОEt с получением целевого соединения (312 мг).

[0143]

Пример 2. Синтез 2,2-дифтор-2-(4-((4a'S,8a'S)-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин]-4'(3'H)-ил)фенокси)этан-1-ола

К раствору (4a'S,8a'S)-4'-(4-(1,1-дифтор-2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)октагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин] (670 мг) в THF (6 мл) добавляли раствор 1М-ТВАФ/THF (1317 мкл) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. После этого остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/АсОEt). Очищенный продукт рекристаллизовывали из АсОEt/гексана с получением целевого соединения (436 мг).

[0144]

Пример 17. Синтез 2-(2-хлор-6-фтор-4-((3R,4aS,8aS)-3-метилоктагидрохиноксалин-



1(2H)-ил)фенокси)этан-1-ола 1/2фумарата

К раствору (3R,4aS,8aS)-1-(3-хлор-5-фтор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-3-метилдекагидрохиноксалина (650 мг) в THF (5 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (1302 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Очищенный продукт растворяли в EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (156 мг) в EtOH и смесь концентрировали. Выпавший кристалл рекристаллизовывали из смеси EtOH/AcOEt с получением целевого соединения (420 мг).

[0145]

Пример 20. Синтез 2-(4-((4aS,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)фенокси)-2,2-дифторэтан-1-ола

К раствору (4aS,8aS)-1-(4-(1,1-дифтор-2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (540 мг) в THF (5 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (2,17 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Полученный продукт рекристаллизовывали из AcOEt/гексана с получением целевого соединения (324 мг).

[0146]

Пример 22. Синтез 2-(4-((4aS,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-2-фторфенокси)-2,2-дифторэтан-1-ола

К раствору (4aS,8aS)-1-(4-(1,1-дифтор-2-((триизопропилсилил)окси)этокси)-3-фторфенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (560 мг) в THF (5 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (2,18 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Полученный продукт рекристаллизовывали из AcOEt/гексана с получением целевого соединения (347 мг).

[0147]

Пример 27. Синтез 2-(2-хлор-4-((4aS,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)фенокси)этан-1-ола

К раствору (4aS,8aS)-1-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (1,95 г) в THF (20 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (3,94 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Полученный продукт рекристаллизовывали из AcOEt/гексана с получением целевого соединения (1,33 г).

[0148]

Пример 34. Синтез 2-(4-((4aS,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-2,6-дифторфенокси)этан-1-ола

К раствору (4aS,8aS)-1-(3,5-дифтор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-

3,3-диметилдекагидрохиноксалина (500 мг) в THF (5 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (2,01 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Полученный продукт рекристаллизовывали из AcOEt/гексана с получением целевого соединения (281 мг).

[0149]

Пример 37. Синтез 2-(2-дифтор-2-(4-((4aS,8aS)-3,3,4-триметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-ил)фенокси)этан-1-ола

К раствору (4aS,8aS)-4-(4-(1,1-дифтор-2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-1,2,2-триметилдекагидрохиноксалина (480 мг) в THF (6 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (940 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Полученное твердое вещество рекристаллизовывали из AcOEt/гексана с получением целевого соединения (296 мг).

[0150]

Пример 38. Синтез 2-(2-хлор-4-((4aS,8aS)-3,3,4-триметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-ил)фенокси)этан-1-ола 2гидрохлорида

К раствору (4aS,8aS)-4-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-1,2,2-триметилдекагидрохиноксалина (410 мг) в THF (6 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (805 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Продукт очистки растворяли в EtOH, добавляли к этому 1n-HCl/EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH/AcOEt с получением целевого соединения (285 мг).

[0151]

Пример 44. Синтез 2-(2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-ил)фенокси)этан-1-ола 1/2фумарата

К раствору (4aR,8aS)-1-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (3,60 г) в THF (50 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (7,27 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Очищенный продукт растворяли в AcOEt/EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (0,43 г) в EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH с получением целевого соединения (2,5 г).

[0152]

Пример 47. Синтез 2-(2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3,4-триметилдектагидрохиноксалин-1(2H)-ил)фенокси)этан-1-ол фумарата

К раствору (4aS,8aR)-4-(3-хлор-4-(2-((триизопропилсилил)окси)этокси)фенил)-1,2,2-триметилдекагидрохиноксалина (160 мг) в THF (4 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/

THF (314 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/АсОEt). Очищенный продукт растворяли в АсОEt/EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (40 мг) в EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт промывали, диспергируя его в DCM/гексан с получением целевого соединения (95 мг).

[0153]

Пример 56. Синтез 2-(4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-метилфенокси)-2,2-дифторэтан-1-ола

К раствору (4aR,8aS)-1-(4-(1,1-дифтор-2-((триизопропилсилил)окси)этокси)-2-метилфенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (290 мг) в THF (5 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (568 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/АсОEt). Полученный продукт рекристаллизовывали из гексана с получением целевого соединения (130 мг).

[0154]

Пример 59. Синтез 2-(2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-5-фторфенокси)этан-1-ола 3/4фумарата

К раствору (4aR,8aS)-1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-фторфенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (200 мг) в THF (3 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (425 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/АсОEt). Очищенный продукт растворяли в АсОEt/EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (54 мг) в EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH/АсОEt с получением целевого соединения (160 мг).

[0155]

Пример 60. Синтез 2-(2-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-фторфенокси)этан-1-ола фумарата

К раствору (4aR,8aS)-1-(4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3-хлор-2-фторфенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (195 мг) в THF (3 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (414 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/АсОEt). Очищенный продукт растворяли в EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (53,7 мг) в EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH/АсОEt с получением целевого соединения (150 мг).

[0156]

Пример 61. Синтез 2-(4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-фторфенокси)-2,2-дифторэтан-1-ол 1/2фумарата

К раствору этил 2-(4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-фторфеноксид)-2,2-дифторацетата (165 мг) в THF (5 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (19,75 мг) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. К реакционной смеси добавляли 5н-HCl/MeOH при перемешивании при охлаждении льдом до прекращения вспенивания. После этого реакционную смесь подщелачивали добавлением 5н. водного раствора NaOH и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем. Очищенный продукт растворяли в AcOEt/EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (53 мг) в EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH/AcOEt с получением целевого соединения (120 мг).

[0157]

Пример 64. Синтез 2-(3-хлор-4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)феноксид)этан-1-ола 1/2фумарата

К раствору (4aR,8aS)-1-(4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорфенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (540 мг) в THF (8 мл) добавляли раствор 1M-TBAF/THF (1192 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Очищенный продукт растворяли в EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (94 мг) в EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH/AcOEt с получением целевого соединения (400 мг).

[0158]

Пример 69. Синтез 2-(4-((4aS,8aR)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-фтор-2-метилфеноксид)-2,2-дифторэтан-1-ола 1/2фумарата

К раствору этил 2-(4-((4aS,8aR)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-фтор-2-метилфеноксид)-2,2-дифторацетата (460 мг) в THF (12 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (53,2 мг) при перемешивании при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли 5н HCl/MeOH для гашения реакции, и затем смесь нейтрализовали добавлением 5 н. водного раствора NaOH. Продукт экстрагировали AcOEt и органический слой затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с основным силикагелем (гексан/AcOEt). Очищенный продукт растворяли в EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (70 мг) в EtOH, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH/AcOEt с получением целевого соединения (340 мг).

[0159]

Пример 74. Синтез 2-(4-((4aR,8aS)-3,3-диметилоктагидрохиноксалин-1(2H)-ил)-2,3-дифторфеноксид)этан-1-ола 1/2фумарата

К раствору (4aR,8aS)-1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2,3-дифторфенил)-3,3-диметилдекагидрохиноксалина (440 мг) в THF (6 мл) добавляли раствор

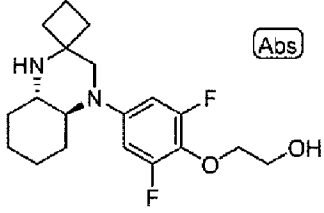
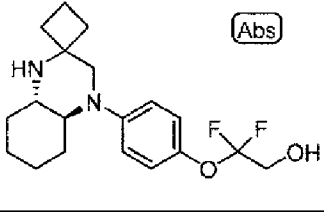
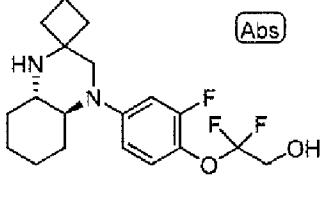
1M-TBAF/THF (968 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с основным силикагелем (гексан/АсОEt). Очищенный продукт растворяли в EtOH, добавляли раствор фумаровой кислоты (124 мг) в EtOH и смесь концентрировали. Полученный продукт рекристаллизовывали из EtOH/АсОEt с получением целевого соединения (330 мг).

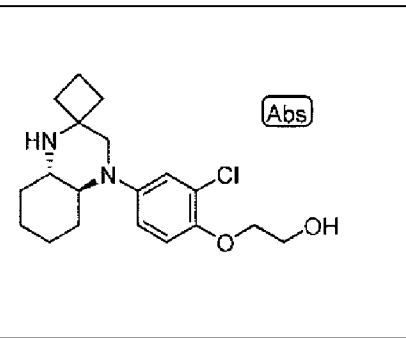
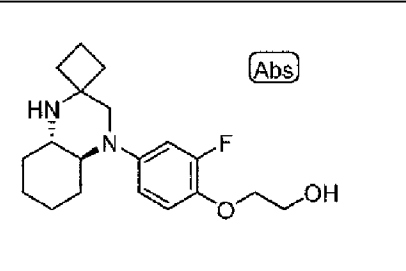
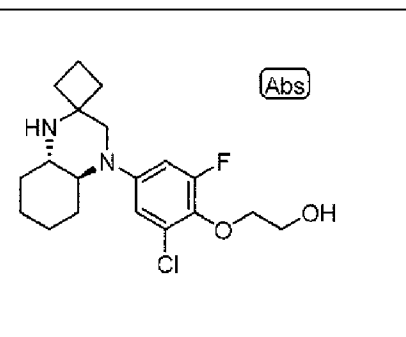
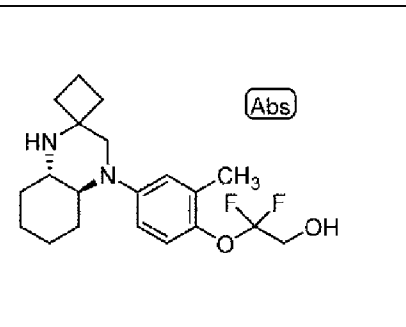
[0160]

Соединения примеров 3-16, 18-19, 21, 23-26, 28-33, 35-36, 39-43, 45-46, 48-55, 57-58, 62-63, 65-68, 70-73 и 75-80 получали таким же образом, как и в примерах 1, 2, 17, 20, 22, 27, 34, 37, 38, 44, 47, 56, 59-61, 64, 69 и 74. Структурные формулы и физико-химические данные соединений примеров 1-80 показаны в таблицах с 2-1 по 2-12.

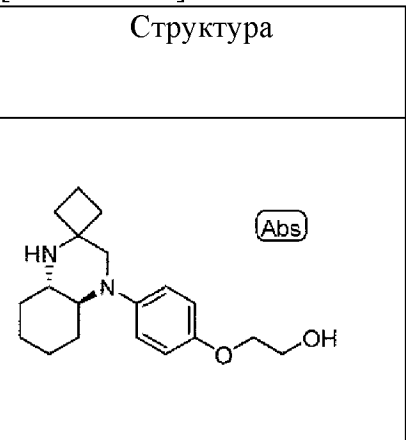
[0161]

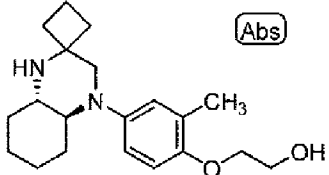
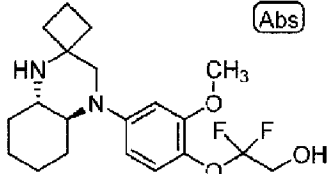
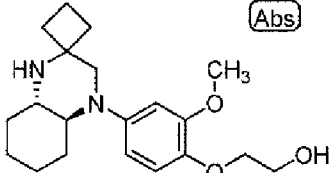
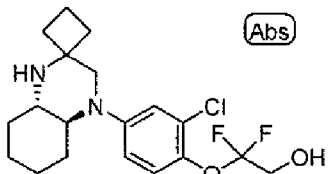
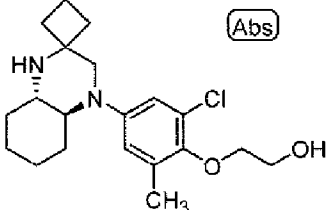
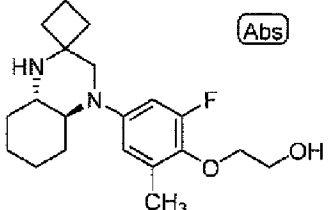
[Таблица 2-1]

Пр.	Структура	Спосо б	Данные
1		1	ЯМР2: 0,89-1,04 (1H, м), 1,15-1,91 (13H, м), 2,21-2,36 (2H, м), 2,37-2,47 (1H, м), 2,50-2,60 (1H, м), 2,65 (1H, дд, J=1,5, 11,1 Гц), 3,06 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,84-3,91 (2H, м), 4,17-4,23 (2H, м), 6,64-6,74 (2H, м).
2		2	ЯМР2: 0,84-1,03 (1H, м), 1,11-1,94 (13H, м), 2,13 -2,64 (4H, м), 2,72 (1H, дд, J=1,5, 11,2 Гц), 3,08 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,99 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,06-7,17 (4H, м).
3		1	ЯМР2: 0,84-1,04 (1H, м), 1,15-1,41 (3H, м), 1,43-1,95 (10H, м), 2,25-3,22 {всего 6 H, в том числе 2,29-2,40 (1H, м), 2,40-2,50 (1H, м), 2,50-2,63 (1H, м), 2,70 (1H, дд, J=1,6, 11,2 Гц), 3,10 (1H, д, J=11,2 Гц)}, 4,03 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,83-6,90 (1H, м), 6,90-6,97 (1H, м), 7,17-7,25 (1H, м).

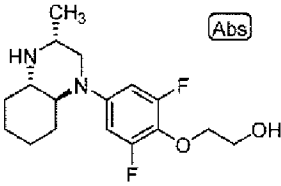
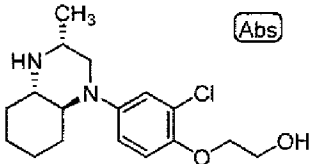
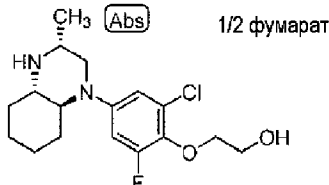
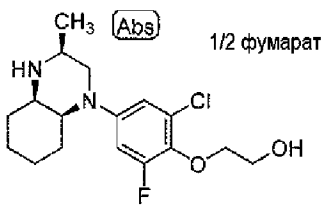
4		1	ЯМР2: 0,87-1,03 (1H, м), 1,11-1,92 (13H, м), 2,24-2,60 (4H, м), 2,69 (1H, дд, J=1,4, 11,0 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,91-4,03 (2H, м), 4,08-4,17 (2H, м), 6,89 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,00 (1H, дд, J=2,5, 8,7 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,5 Гц).
5		1	ЯМР2: 0,88-1,02 (1H, м), 1,11-1,93 (13H, м), 2,09-2,41 (2H, м), 2,41-2,62 (2H, м), 2,67 (1H, дд, J=1,4, 11,2 Гц), 3,04 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,89-4,02 (2H, м), 4,09-4,18 (2H, м), 6,81-6,87 (1H, м), 6,87-6,96 (2H, м).
6		1	ЯМР2: 0,89-1,04 (1H, м), 1,14-1,92 (13H, м), 2,28 (1H, ддд, J=3,3, 8,7, 11,4 Гц), 2,34-2,48 (2H, м), 2,50-2,59 (1H, м), 2,66 (1H, дд, J=1,5, 11,1 Гц), 3,06 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,86-3,93 (2H, м), 4,17-4,23 (2H, м), 6,82 (1H, дд, J=2,5, 12,0 Гц), 6,91-6,97 (1H, м).
7		1	ЯМР2: 0,83-1,04 (1H, м), 1,12-3,30 {всего 22H, в том числе 1,12-1,44 (3H, м), 1,54-1,93 (10H, м), 2,24 (3H, с), 2,32-2,42 (1H, м), 2,43-2,62 (2H, м), 2,72 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,07 (1H, д, J=11,2 Гц)}, 3,94-4,08 (2H, м), 6,89-6,99 (2H, м), 7,14 (1H, д, J=8,4 Гц).

[Таблица 2-2]

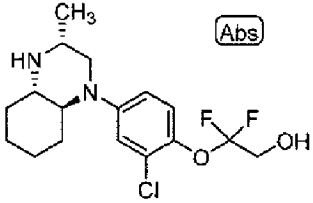
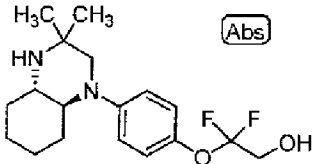
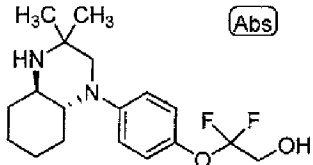
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
8		1	ЯМР2: 0,86-1,02 (1H, м), 1,11-1,92 (13H, м), 2,12 (1H, ушир.с), 2,29-2,38 (1H, м), 2,43-2,61 (2H, м), 2,71 (1H, дд, J=1,6, 11,0 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,91-3,99 (2H, м), 4,03-4,10 (2H, м), 6,82-6,90 (2H, м), 7,03-7,12 (2H, м).

9		1	<p>ЯМР2: 0,85-1,03 (1H, м), 1,12-1,93 (13H, м), 2,07 (1H, ушир.с), 2,22 (3H, с), 2,28-2,38 (1H, м), 2,44-2,61 (2H, м), 2,70 (1H, дд, J=1,7, 11,1 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,92-4,02 (2H, м), 4,03-4,10 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,89-6,97 (2H, м).</p>
10		1	<p>ЯМР2: 0,90-1,06 (1H, м), 1,12-1,96 (13H, м), 2,30-2,41 (1H, м), 2,41-2,53 (1H, м), 2,53-2,64 (1H, м), 2,73 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,84-3,56 {всего 2H, в том числе 3,09 (1H, д, J=11,1 Гц)}, 3,82-3,88 (3H, м), 3,92 (2H, т, J=8,4 Гц), 6,68-6,80 (2H, м), 7,17 (1H, дд, J=1,4, 8,5 Гц).</p>
11		1	<p>ЯМР2: 0,89-1,04 (1H, м), 1,12-1,52 (4H, м), 1,52-1,94 (9H, м), 2,32 (1H, ддд, J=3,4, 8,6, 11,6 Гц), 2,43-2,82 (4H, м), 3,06 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,85 (3H, с), 3,90 (2H, ушир.с), 4,07-4,14 (2H, м), 6,67-6,76 (2H, м), 6,88 (1H, д, J=8,1 Гц).</p>
12		1	<p>ЯМР2: 0,91-1,04 (1H, м), 1,15-1,92 (13H, м), 2,35 (1H, ддд, J=3,3, 8,6, 11,6 Гц), 2,39-2,62 (3H, м), 2,71 (1H, дд, J=1,6, 11,1 Гц), 3,09 (1H, д, J=11,1 Гц), 4,05 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,01 (1H, дд, J=2,5, 8,7 Гц), 7,18 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,24-7,30 (1H, м).</p>
13		1	<p>ЯМР2: 0,88-1,03 (1H, м), 1,15-1,93 (13H, м), 2,23-2,61 (7H, м), 2,67 (1H, дд, J=1,4, 11,0 Гц), 3,04 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,95 (2H, дд, J=3,6, 5,2 Гц), 4,03 (2H, дд, J=3,6, 5,2 Гц), 6,82-6,87 (1H, м), 6,99 (1H, д, J=2,6 Гц).</p>
14		1	<p>ЯМР2: 0,88-1,02 (1H, м), 1,13-1,91 (13H, м), 2,12-2,35 (5H, м), 2,39-2,60 (2H, м), 2,66 (1H, дд, J=1,4, 11,2 Гц), 3,05 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,85-3,95 (2H, м), 4,05-4,13 (2H, м), 6,67-6,78 (2H, м).</p>

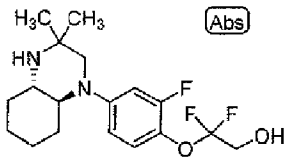
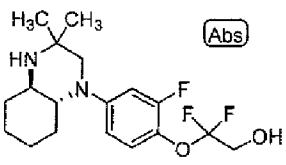
[Таблица 2-3]

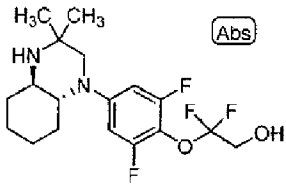
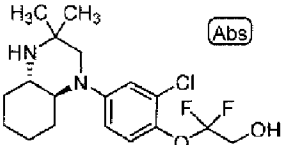
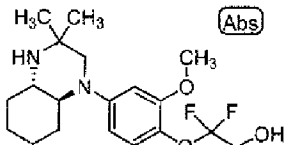
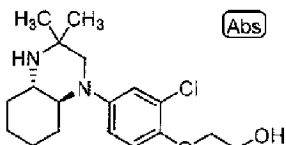
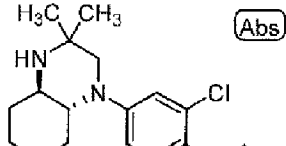
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
15		1	ЯМР2: 0,91-1,09 (4Н, м), 1,12-1,43 (4Н, м), 1,50-1,81 (4Н, м), 2,13-2,36 (2Н, м), 2,36-2,45 (1Н, м), 2,51-2,61 (1Н, м), 2,98 (1Н, дд, J=2,8, 11,1 Гц), 3,03-3,16 (1Н, м), 3,84-3,91 (2Н, м), 4,20 (2Н, дд, J=3,9, 4,9 Гц), 6,64-6,75 (2Н, м).
16		1	ЯМР2: 0,91-1,09 (4Н, м), 1,13-1,81 (8Н, м), 2,07-2,33 (2Н, м), 2,46 (1Н, дд, J=10,1, 11,1 Гц), 2,57 (1Н, ддд, J=3,7, 8,6, 11,2 Гц), 2,96 (1Н, дд, J=2,8, 11,1 Гц), 3,04-3,16 (1Н, м), 3,97 (2Н, т, J=4,5 Гц), 4,12 (2Н, дд, J=3,9, 5,1 Гц), 6,88 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,00 (1Н, дд, J=2,5, 8,7 Гц), 7,18 (1Н, д, J=2,5 Гц).
17		17	ЯМР1: 0,81-1,11 (4Н, м), 1,12-1,37 (3Н, м), 1,51-1,86 (4Н, м), 2,36-2,63 (3Н, м), 2,95-3,14 (2Н, м), 3,68 (2Н, т, J=5,2 Гц), 4,01 (2Н, т, J=5,2 Гц), 4,83 (1Н, ушир.с), 6,48 (1Н, с), 6,99-7,08 (2Н, м). Два водорода не могут быть обнаружены.
18		17	ЯМР1: 0,84-1,10 (4Н, м), 1,14-1,37 (3Н, м), 1,52-1,62 (2Н, м), 1,62-1,71 (1Н, м), 1,72-1,84 (1Н, м), 2,38-2,65 (3Н, м), 3,02 (1Н, дд, J=2,8, 11,3 Гц), 3,04-3,15 (1Н, м), 3,68 (2Н, т, J=5,2 Гц), 4,02 (2Н, т, J=5,2 Гц), 4,85 (1Н, br), 6,48 (1Н, с), 7,00-7,09 (2Н, м). Два водорода не могут быть обнаружены.

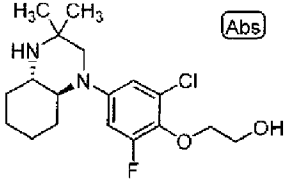


19		1	ЯМР2: 0,90-1,10 (4H, м), 1,14-1,83 (8H, м), 2,20-2,67 (всего 4H, в том числе 2,33 (1H, ддд, J=3,1, 8,6, 11,4 Гц), 2,47 (1H, дд, J=10,2, 11,2 Гц), 2,53-2,64 (1H, м)}, 3,01 (1H, дд, J=2,8, 11,2 Гц), 3,05-3,18 (1H, м), 4,05 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,01 (1H, дд, J=2,5, 8,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,24-7,31 (1H, м).
20		20	ЯМР1: 0,84-1,03 (4H, м), 1,08-1,36 (6H, м), 1,42-1,69 (5H, м), 2,18-2,29 (1H, м), 2,50-2,56 (1H, м), 2,57-2,71 (2H, м), 3,76-3,89 (2H, м), 5,84 (1H, т, J=6,6 Гц), 7,02-7,13 (4H, м).
21		1	ЯМР1: 0,84-1,03 (4H, м), 1,08-1,36 (6H, м), 1,42-1,69 (5H, м), 2,18-2,29 (1H, м), 2,50-2,56 (1H, м), 2,57-2,71 (2H, м), 3,76-3,89 (2H, м), 5,84 (1H, т, J=6,6 Гц), 7,02-7,13 (4H, м).

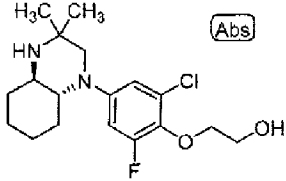
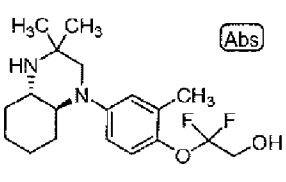
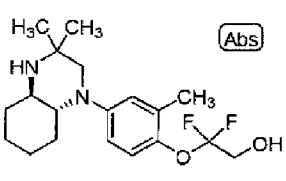
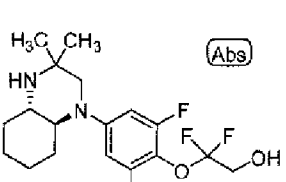
[Таблица 2-4]

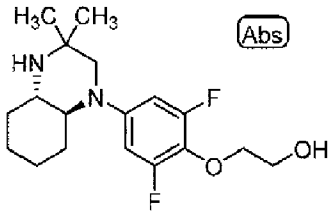
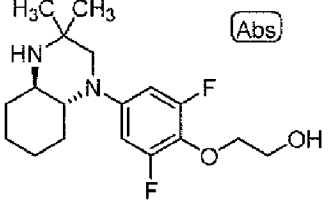
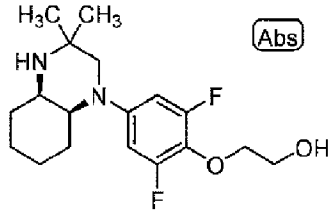
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
22		22	ЯМР1: 0,86-1,05 (4H, м), 1,06-1,37 (6H, м), 1,40-1,75 (5H, м), 2,26-2,37 (1H, м), 2,57-2,69 (2H, м), 2,77 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,78-3,92 (2H, м), 5,91 (1H, т, J=6,6 Гц), 6,80-6,88 (1H, м), 6,93-7,02 (1H, м), 7,18-7,28 (1H, м).
23		1	ЯМР1: 0,86-1,05 (4H, м), 1,06-1,37 (6H, м), 1,40-1,75 (5H, м), 2,26-2,37 (1H, м), 2,57-2,69 (2H, м), 2,77 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,78-3,92 (2H, м), 5,91 (1H, т, J=6,6 Гц), 6,80-6,88 (1H, м), 6,93-7,02 (1H, м), 7,18-7,28 (1H, м).

24		1	<p>ЯМР2: 0,58-2,46 {всего 16Н, в том числе 0,96-1,12 (4Н, м), 1,15-1,43 (6Н, м), 1,60-1,91 (4Н, м)}, 2,32 (1Н, ддд, J=3,2, 9,1, 11,9 Гц), 2,66 (1Н, д, J=11,7 Гц), 2,76 (1Н, ддд, J=3,1, 9,0, 11,8 Гц), 2,82-2,89 (1Н, м), 4,02-4,11 (2Н, м), 6,57-6,66 (2Н, м).</p>
25		1	<p>ЯМР2: 0,94-1,12 (4Н, м), 1,14-2,16 {всего 12Н, в том числе 1,13-1,42 (6Н, м), 1,58-1,83 (4Н, м)}, 2,24 (1Н, ддд, J=3,0, 8,8, 11,5 Гц), 2,61 (1Н, д, J=11,3 Гц), 2,71-2,82 (2Н, м), 4,05 (2Н, т, J=8,9 Гц), 6,95 (1Н, дд, J=2,5, 8,8 Гц), 7,13 (1Н, д, J=2,5 Гц), 7,22-7,29 (1Н, м).</p>
26		1	<p>ЯМР2: 0,68-1,44 {всего 11 Н, в том числе 0,94-1,11 (4Н, м), 1,15-1,42 (6Н, м)}, 1,58-1,80 (4Н, м), 2,24 (1Н, ддд, J=3,0, 8,8, 11,5 Гц), 2,62 (1Н, д, J=11,2 Гц), 2,71-2,82 (2Н, м), 3,04 (1Н, ушир.с), 3,85 (3Н, д, J=1,9 Гц), 3,92 (2Н, т, J=8,4 Гц), 6,64-6,73 (2Н, м), 7,12-7,19 (1Н, м).</p>
27		27	<p>ЯМР1: 0,78-1,03 (4Н, м), 1,05-1,34 (6Н, м), 1,37-1,70 (5Н, м), 2,10-2,20 (1Н, м), 2,47-2,54 (1Н, м), 2,54-2,68 (2Н, м), 3,67-3,77 (2Н, м), 4,02 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,85 (1Н, т, J=5,4 Гц), 6,98 (1Н, дд, J=2,5, 8,8 Гц), 7,03-7,10 (2Н, м).</p>
28		1	<p>ЯМР1: 0,78-1,03 (4Н, м), 1,05-1,34 (6Н, м), 1,37-1,70 (5Н, м), 2,15 (1Н, ддд, J=3,2, 8,7, 11,5 Гц), 2,47-2,54 (1Н, м), 2,54-2,68 (2Н, м), 3,72 (2Н, кв, J=5,0 Гц), 4,02 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,85 (1Н, т, J=5,2 Гц), 6,98 (1Н, дд, J=2,5, 8,8 Гц), 7,03-7,10 (2Н, м).</p>

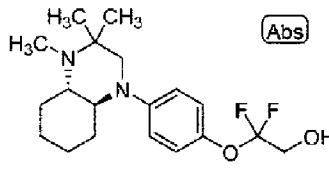
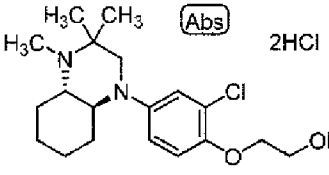
29		1	<p>ЯМР2: 0,60-1,12 (5H, м), 1,13-1,46 (6H, м), 1,60-1,81 (4H, м), 2,19 (1H, ддд, J=3,0, 8,8, 11,5 Гц), 2,31-2,65 (2H, м), 2,67-2,85 (2H, м), 3,81-3,96 (2H, м), 4,13-4,25 (2H, м), 6,76 (1H, дд, J=2,5, 12,2 Гц), 6,88 (1H, т, J=2,2 Гц).</p>
----	---	---	---

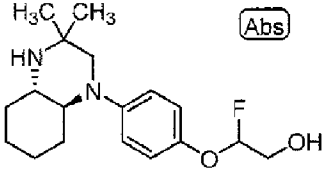
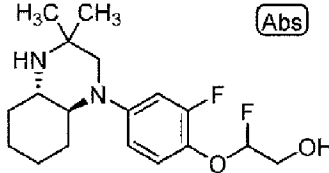
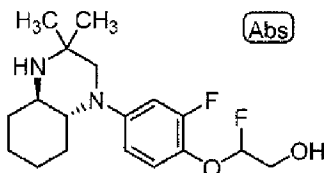
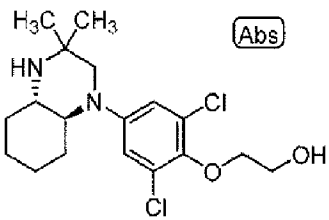
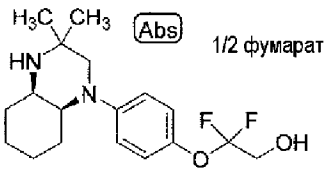
[Таблица 2-5]

Пр.	Структура	Способ	Данные
30		1	<p>ЯМР2: 0,64-1,14 (5H, м), 1,14-1,43 (6H, м), 1,58-1,80 (4H, м), 2,19 (1H, ддд, J=3,1, 8,8, 11,5 Гц), 2,31-2,65 (2H, м), 2,67-2,82 (2H, м), 3,83-3,94 (2H, м), 4,15-4,22 (2H, м), 6,76 (1H, дд, J=2,5, 12,2 Гц), 6,88 (1H, т, J=2,1 Гц).</p>
31		1	<p>ЯМР2: 0,62-1,45 {всего 11H, в том числе 0,91-1,12 (4H, м), 1,14-1,44 (6H, м)}, 1,58-1,79 (4H, м), 1,99-3,00 (всего 8H, в том числе 2,17-2,28 (4H, м), 2,59 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,70-2,81 (2H, м)}, 4,01 (2H, т, J=8,9 Гц), 6,85-6,95 (2H, м), 7,10-7,15 (1H, м).</p>
32		1	<p>ЯМР2: 0,62-1,11 (5H, м), 1,13-1,43 (6H, м), 1,57-1,78 (4H, м), 2,16-2,30 (4H, м), 2,30-3,13 (всего 4H, в том числе 2,59 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,70-2,81 (2H, м)}, 4,01 (2H, т, J=8,9 Гц), 6,86-6,94 (2H, м), 7,09-7,16 (1H, м).</p>
33		1	<p>ЯМР2: 0,71-1,13 (5H, м), 1,16-1,44 (6H, м), 1,64-1,81 (4H, м), 2,29 (1H, ддд, J=3,1, 8,9, 11,8 Гц), 2,35-2,60 (1H, м), 2,65 (1H, д, J=11,6 Гц), 2,70-2,80 (1H, м), 2,84 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,09 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,6, 11,5 Гц), 6,88 (1H, дд, J=1,8, 2,6 Гц).</p>

34		34	ЯМР1: 0,85-1,04 (4H, м), 1,04-1,38 (6H, м), 1,38-1,74 (5H, м), 2,21-2,32 (1H, м), 2,55-2,66 (2H, м), 2,72 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,58-3,73 (2H, м), 4,01 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,81 (1H, т, J=5,4 Гц), 6,67-6,81 (2H, м).
35		1	ЯМР1: 0,85-1,04 (4H, м), 1,04-1,36 (6H, м), 1,38-1,74 (5H, м), 2,21-2,32 (1H, м), 2,55-2,66 (2H, м), 2,72 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,01 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,81 (1H, т, J=5,4 Гц), 6,68-6,79 (2H, м).
36		1	ЯМР1: 0,92-1,17 (7H, м), 1,18-1,37 (2H, м), 1,37-1,72 (5H, м), 1,72-1,89 (1H, м), 2,54 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,01 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,19-3,26 (1H, м), 3,57-3,70 (3H, м), 3,91 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,77 (1H, т, J=5,5 Гц), 6,49-6,61 (2H, м).

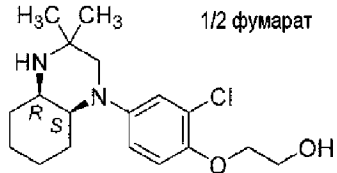
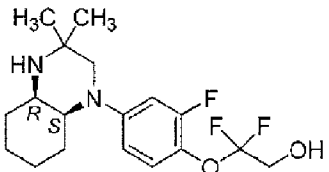
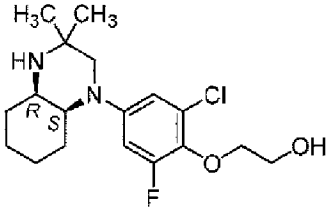
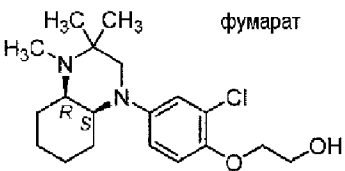
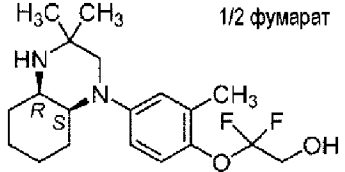
[Таблица 2-6]

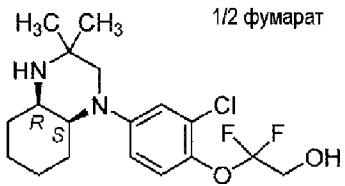
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
37		37	ЯМР2: 0,96-1,34 (10H, м), 1,48-1,83 (3H, м), 2,06-2,15 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,25-2,34 (1H, м), 2,43 (1H, ушир.с), 2,49-2,58 (1H, м), 2,65 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,81 (1H, дд, J=0,9, 11,2 Гц), 3,99 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,03-7,15 (4H, м).
38		38	ЯМР2: 1,21-1,47 (2H, м), 1,55-1,76 (5H, м), 1,77-1,99 (5H, м), 2,01-2,16 (1H, м), 2,17-2,26 (1H, м), 2,77 (3H, д, J=4,9 Гц), 3,17 (1H, д, J=13,2 Гц), 3,65 (1H, ушир.с), 4,02 (2H, дд, J=3,8, 5,1 Гц), 4,17 (2H, дд, J=3,9, 5,1 Гц), 4,22-4,42 (2H, м), 6,99 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,78 (1H, ушир.с), 7,93 (1H, ушир.с), 12,79 (1H, ушир.с). Два водорода не могут быть обнаружены.

39		1	<p>ЯМР2: 0,65-1,13 (5H, м), 1,13-1,46 (6H, м), 1,52-1,80 (4H, м), 1,95-2,31 (2H, м), 2,59 (1H, д, J=1,1, 11,2 Гц), 2,70-2,81 (2H, м), 3,80-3,97 (2H, м), 5,80 (1H, тдд, J=3,3, 4,6, 62,5 Гц), 6,97-7,10 (4H, м).</p>
40		1	<p>ЯМР2: 0,61-1,14 (5H, м), 1,14-1,42 (6H, м), 1,45-1,86 (4H, м), 1,95-2,42 (2H, м), 2,58 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,70-2,81 (2H, м), 3,92 (2H, дд, J=4,6, 12,0 Гц), 5,71 (1H, тдд, J=1,4, 4,6, 61,9 Гц), 6,82 (1H, ддд, J=1,3, 2,5, 8,7 Гц), 6,87 (1H, дд, J=2,5, 12,3 Гц), 7,08-7,17 (1H, м).</p>
41		1	<p>ЯМР2: 0,66-1,14 (5H, м), 1,14-1,44 (6H, м), 1,50-1,79 (4H, м), 2,04-2,34 (2H, м), 2,58 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,70-2,81 (2H, м), 3,92 (2H, дд, J=4,6, 12,0 Гц), 5,71 (1H, тдд, J=1,4, 4,6, 62,0 Гц), 6,82 (1H, ддд, J=1,3, 2,5, 8,7 Гц), 6,87 (1H, дд, J=2,5, 12,3 Гц), 7,09-7,17 (1H, м).</p>
42		1	<p>ЯМР2: 0,66-1,14 (5H, м), 1,16-1,43 (6H, м), 1,48-1,86 (4H, м), 2,20 (1H, ддд, J=3,2, 8,8, 11,5 Гц), 2,44 (1H, ушир.с), 2,58 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,69-2,82 (2H, м), 3,88-4,01 (2H, м), 4,10-4,23 (2H, м), 7,01 (2H, с).</p>
43		17	<p>ЯМР1: 1,07-1,34 (8H, м), 1,36-1,90 (6H, м), 2,66 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,03 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,29-3,35 (1H, м), 3,65-3,69 (1H, м), 3,78 (2H, т, J=10,0 Гц), 5,80 (1H, ушир.с), 6,49 (1H, с), 6,79-6,89 (2H, м), 6,96-7,02 (2H, м). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>

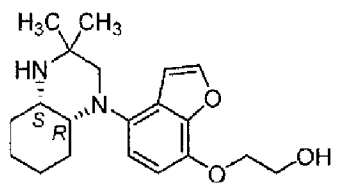
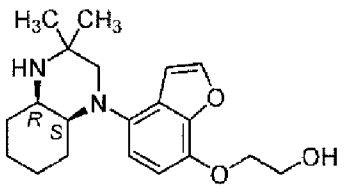
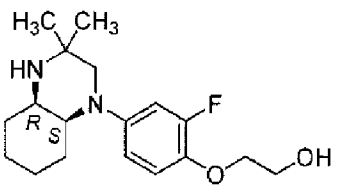
[Таблица 2-7]

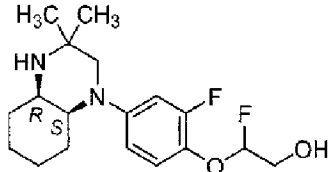
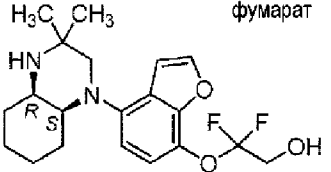
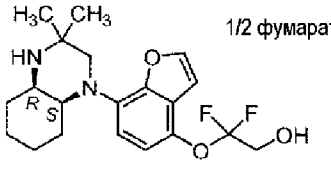
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
-----	-----------	------------	--------

44	 <p>1/2 фумарат</p>	44	<p>ЯМР1: 0,93-1,39 (9H, м), 1,41-1,85 (5H, м), 2,66 (1H, д, J=12,0 Гц), 2,94 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,38-3,43 (1H, м), 3,61-3,72 (3H, м), 3,95 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,82 (1H, ушир.с), 6,48 (1H, с), 6,79 (1H, дд, J=9,1, 3,0 Гц), 6,90 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,00 (1H, д, J=9,1 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
45		1	<p>ЯМР2: 1,09-1,50 (11H, м), 1,62-1,83 (4H, м), 2,28 (1H, с), 2,70 (1H, д, J=11,9 Гц), 2,96 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,37-3,44 (1H, м), 3,52-3,61 (1H, м), 4,01 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,49-6,62 (2H, м), 7,06-7,15 (1H, м)</p>
46		1	<p>ЯМР2: 1,14-1,31 (8H, м), 1,32-1,48 (3H, м), 1,63-1,83 (4H, м), 2,39 (1H, с), 2,67 (1H, д, J=11,8 Гц), 2,88 (1H, д, J=11,8 Гц), 3,36-3,42 (1H, м), 3,45-3,53 (1H, м), 3,84-3,89 (2H, м), 4,09-4,16 (2H, м), 6,45-6,54 (1H, м), 6,55-6,60 (1H, м)</p>
47	 <p>фумарат</p>	47	<p>ЯМР1: 0,96 (3H, с), 1,01-1,10 (1H, м), 1,14 (3H, с), 1,20-1,43 (4H, м), 1,61-1,68 (1H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,10 (3H, с), 2,77-2,84 (2H, м), 2,90 (1H, д, J=11,8 Гц), 3,62-3,72 (3H, м), 3,94 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,85 (1H, ушир.с), 6,57 (2H, с), 6,77 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 6,88 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,99 (1H, д, J=9,0 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
48	 <p>1/2 фумарат</p>	17	<p>ЯМР1: 0,97-1,37 (9H, м), 1,40-1,72 (4H, м), 1,73-1,87 (1H, м), 2,15 (3H, с), 2,69 (1H, д, J=12,1 Гц), 3,05 (1H, д, J=12,1 Гц), 3,38-3,44 (1H, м), 3,68-3,75 (1H, м), 3,82 (2H, т, J=9,9 Гц), 5,82 (1H, ушир.с), 6,49 (1H, с), 6,62-6,80 (2H, м), 6,96 (1H, дд, J=8,9, 1,6 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>

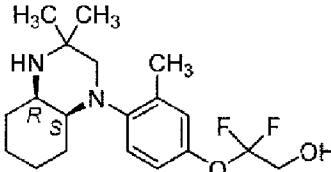
49		17	<p>ЯМР1: 1,04-1,37 (9H, м), 1,41-1,73 (4H, м), 1,76-1,89 (1H, м), 2,68 (1H, д, J=12,3 Гц), 3,13 (1H, д, J=12,3 Гц), 3,34-3,39 (1H, м), 3,71-3,79 (1H, м), 3,84 (2H, т, J=10,6 Гц), 5,88 (1H, ушир.с), 6,51 (1H, с), 6,85 (1H, дд, J=9,1, 3,0 Гц), 6,96 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,15 (1H, д, J=9,1 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
----	---	----	--

[Таблица 2-8]

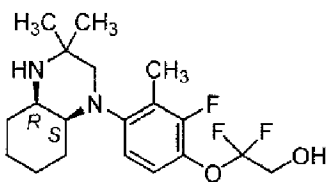
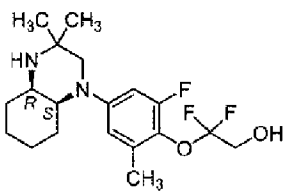
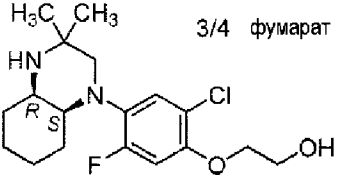
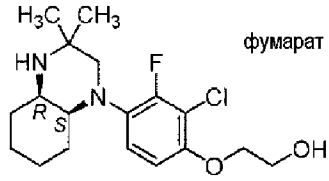
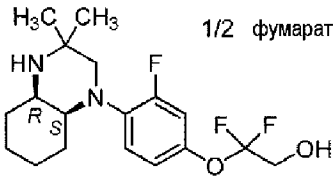
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
50		1	<p>ЯМР2: 1,07 (2H, дд, J=10,3, 3,5 Гц), 1,20 (3H, с), 1,30-1,43 (5H, м), 1,50-1,92 (всего 5H, в том числе 1,59-1,92 (4H, м)}, 2,30 (1H, с), 2,69 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,04 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,43-3,53 (1H, м), 3,59-3,64 (1H, м), 3,96-4,03 (2H, м), 4,22-4,29 (2H, м), 6,50 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,82 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,58 (1H, д, J=2,1 Гц).</p>
51		1	<p>ЯМР2: 0,96-1,15 (2H, м), 1,20 (3H, с), 1,25-1,50 (4H, м), 1,52-1,92 (всего 6H, в том числе 1,58-1,92 (4H, м)}, 2,33 (1H, с), 2,69 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,04 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,43-3,53 (1H, м), 3,59-3,64 (1H, м), 3,96-4,03 (2H, м), 4,22-4,29 (2H, м), 6,50 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,82 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,58 (1H, д, J=2,1 Гц).</p>
52		1	<p>ЯМР2: 1,02-1,48 (9H, м), 1,50-1,83 (всего 6H, в том числе 1,58-1,83 (4H, м)}, 2,17 (1H, с), 2,67 (1H, д, J=11,7 Гц), 2,86 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,39-3,45 (1H, м), 3,46-3,55 (1H, м), 3,87-3,94 (2H, м), 4,04-4,11 (2H, м), 6,47-6,55 (1H, м), 6,61 (1H, дд, J=14,6, 2,9 Гц), 6,90 (1H, дд, J=9,7, 9,0 Гц).</p>

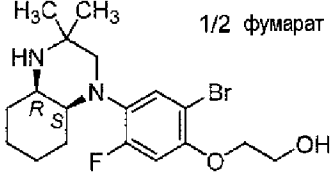
53		1	<p>ЯМР2: 0,99-1,49 (8H, м), 1,40-1,82 (всего 7H, в том числе 1,58-1,82 (4H, м)}, 1,99 (1H, с), 2,69 (1H, д, J=11,8 Гц), 2,92 (1H, дд, J=11,8, 2,0 Гц), 3,39-3,44 (1H, м), 3,50-3,59 (1H, м), 3,85-3,93 (2H, м), 5,46-5,80 (1H, м), 6,49-6,64 (2H, м), 7,02-7,12 (1H, м).</p>
54		17	<p>ЯМР1: 0,83-1,13 (2H, м), 1,28 (3H, с), 1,33 (3H, с), 1,43-1,82 (5H, м), 1,87-2,01 (1H, м), 2,85 (1H, д, J=12,1 Гц), 3,13 (1H, д, J=12,1 Гц), 3,40-3,45 (1H, м), 3,65-3,79 (2H, м), 3,90 (2H, т, J=10,3 Гц), 5,95 (1H, с), 6,52 (2H, с), 6,60 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,05 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,15 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,1 Гц). Три водорода не могут быть обнаружены.</p>
55		17	<p>ЯМР1: 0,90-1,37 (9H, м), 1,41-1,76 (4H, м), 1,89-2,04 (1H, м), 2,91-3,05 (2H, м), 3,53-3,58 (1H, м), 3,84-3,99 (3H, м), 5,90 (1H, с), 6,48 (1H, с), 6,67 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,89 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,2 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>

[Таблица 2-9]

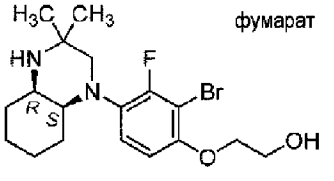
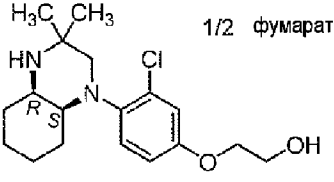
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
56		56	<p>ЯМР2: 0,95-1,10 (2H, м), 1,16 (3H, с), 1,28-1,41 (5H, м), 1,54-1,76 (4H, м), 1,78-1,93 (1H, м), 2,10 (1H, ушир.с), 2,32 (3H, с), 2,39 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,82-2,91 (1H, м), 3,10 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,49-3,54 (1H, м), 3,97 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,83 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,91-6,98 (1H, м), 6,98-7,04 (1H, м).</p>

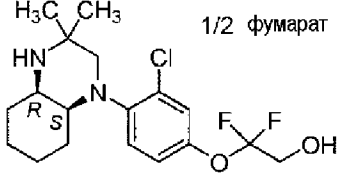
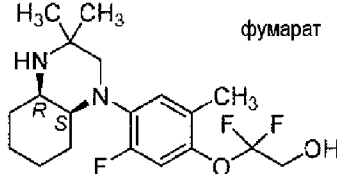
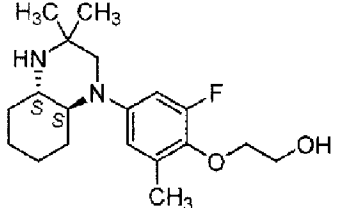
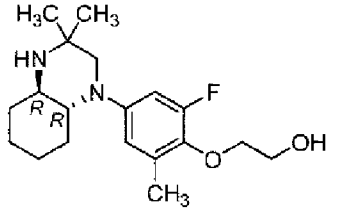


57		1	<p>ЯМР2: 0,94-1,12 (2H, м), 1,16 (3H, с), 1,30 (5H, с), 1,54-1,77 (4H, м), 1,85 (1H, квд, J=13,1, 3,4 Гц), 2,25 (4H, д, J=2,8 Гц), 2,41 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,83-2,92 (1H, м), 3,08 (1H, д, J=11,1 Гц), 3,50-3,56 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=8,8 Гц), 6,61 (1H, дд, J=8,8, 1,8 Гц), 7,03 (1H, т, J=8,8 Гц).</p>
58		1	<p>ЯМР2: 0,82-1,94 (всего 15H в том числе 0,93-1,14 (4H, м), 1,16-1,44 (6H, м), 1,59-1,84 (4H, м)), 2,09-3,02 (всего 8H, в том числе 2,22 (1H, ддд, J=3,0, 8,8, 11,7 Гц), 2,28 (3H, с), 2,59 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,69-2,82 (2H, м)), 4,06 (2H, т, J=9,0 Гц), 6,62-6,78 (2H, м).</p>
59		59	<p>ЯМР1: 0,94-1,15 (2H, м), 1,15-1,33 (7H, м), 1,39-1,78 (4H, м), 1,83-1,97 (1H, м), 2,56 (1H, д, J=11,8 Гц), 3,05 (1H, д, J=11,8 Гц), 3,27-3,36 (1H, м), 3,51-3,58 (1H, м), 3,70 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,02 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,77 (1H, ушир.с), 6,52 (1,5H, с), 7,02 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,09 (1H, д, J=14,0 Гц). Две точки пяти водородов не могут быть обнаружены</p>
60		60	<p>ЯМР1: 0,91-1,35 (9H, м), 1,37-1,76 (4H, м), 1,84-1,98 (1H, м), 2,57 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,10 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,25-3,34 (1H, м), 3,54-3,60 (1H, м), 3,68-3,75 (2H, м), 3,98-4,09 (2H, м), 4,88 (1H, ушир.с), 6,53 (2H, с), 6,86-6,98 (2H, м). Три водорода не могут быть обнаружены.</p>
61		61	<p>ЯМР1: 0,77-1,33 (9H, м), 1,45-1,85 (4H, м), 1,87-2,01 (1H, м), 2,66 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,06 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,42-3,53 (2H, м), 3,81 (2H, т, J=10,1 Гц), 5,70 (1H, ушир.с), 6,52 (1,5H, с), 6,91-7,05 (3H, м). Две точки водорода не могут быть обнаружены.</p>

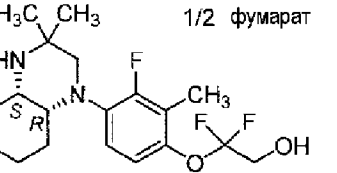
62	 <p>1/2 фумарат</p>	59	<p>ЯМР1: 0,88-1,31 (9H, м), 1,57 (4H, дкв, J=40,2, 13,4, 12,8 Гц), 1,83-1,97 (1H, м), 2,50-2,53 (1H, м), 3,00 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,22-3,32 (1H, м), 3,47-3,51 (1H, м), 3,70 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,01 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,86 (1H, ушир.с), 6,51 (1H, с), 7,06 (1H, д, J=14,2 Гц), 7,11 (1H, д, J=9,2 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
----	--	----	--

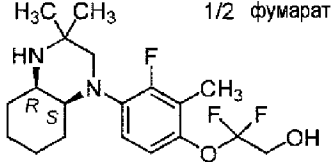
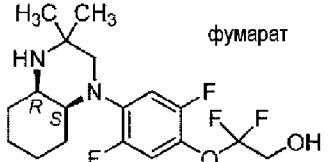
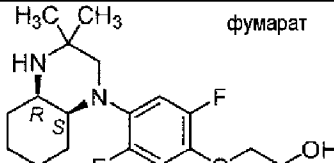
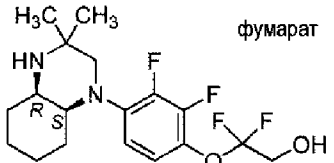
[Таблица 2-10]

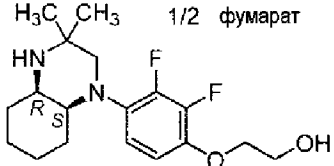
Пр.	Структура	Спосо б	Данные
63	 <p>фумарат</p>	59	<p>ЯМР1: 0,91-1,15 (2H, м), 1,20 (3H, с), 1,23-1,33 (4H, м), 1,37-1,74 (4H, м), 1,84-1,98 (1H, м), 2,51-2,57 (1H, м), 3,07 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,22-3,30 (1H, м), 3,50-3,57 (1H, м), 3,68-3,75 (2H, м), 3,96-4,07 (2H, м), 4,87 (1H, ушир.с), 6,53 (2H, с), 6,86 (1H, дд, J=9,0, 1,6 Гц), 6,96 (1H, т, J=9,0 Гц). Три водорода не могут быть обнаружены.</p>
64	 <p>1/2 фумарат</p>	64	<p>ЯМР1: 0,85-1,09 (2H, м), 1,19 (3H, с), 1,23-1,38 (4H, м), 1,43-1,74 (4H, м), 1,86-2,01 (1H, м), 2,36 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,07-3,23 (2H, м), 3,52-3,57 (1H, м), 3,64-3,72 (2H, м), 3,91-3,98 (2H, м), 4,91 (1H, ушир.с), 6,48 (1H, с), 6,85 (1H, дд, J=8,8, 2,9 Гц), 6,95-7,02 (2H, м). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>

65		61	<p>ЯМР1: <math>\delta</math> 0,84-0,90 (1H, м), 0,98-1,09 (1H, м), 1,14 (3H, с), 1,20-1,30 (4H, м), 1,43-1,67 (4H, м), 1,91-2,03 (1H, м), 2,40 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,14 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,31-3,34 (1H, м), 3,49-3,52 (1H, м), 3,82 (2H, т, J=10,1 Гц), 5,88 (1H, ушир.с), 6,49 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,8, 2,7 Гц), 7,23 (1H, д, J=2,7 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
66		61	<p>ЯМР1: 0,80-1,34 (9H, м), 1,42-1,79 (4H, м), 1,87-1,99 (1H, м), 2,15 (3H, с), 2,67 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,07 (1H, д, J=11,9 Гц), 3,36-3,46 (1H, м), 3,54-3,58 (1H, м), 3,85 (2H, т, J=10,0 Гц), 5,89 (1H, ушир.с), 6,53 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=9,8 Гц), 6,95 (1H, д, J=13,1 Гц). Три водорода не могут быть обнаружены.</p>
67		1	<p>ЯМР2: 0,68-1,14 (5H, м), 1,14-1,43 (6H, м), 1,58-1,77 (4H, м), 2,09-2,24 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,54 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,68-2,79 (2H, м), 3,85-3,97 (2H, м), 4,05-4,14 (2H, м), 6,64-6,74 (2H, м).</p>
68		1	<p>ЯМР2: 0,68-1,14 (5H, м), 1,14-1,43 (6H, м), 1,58-1,77 (4H, м), 2,09-2,24 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,54 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,68-2,79 (2H, м), 3,85-3,97 (2H, м), 4,05-4,14 (2H, м), 6,64-6,74 (2H, м).</p>

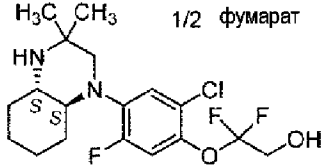
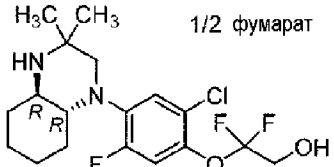
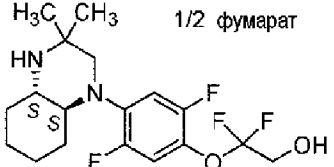
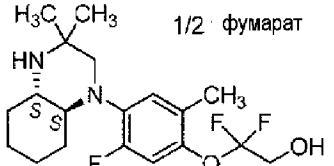
[Таблица 2-11]

Пр.	Структура	Спосо б	Данные
69		69	<p>ЯМР1: 0,86-1,15 (2H, м), 1,18 (3H, с), 1,22-1,31 (4H, м), 1,46-1,71 (4H, м), 1,91-1,98 (1H, м), 2,04-2,17 (3H, м), 2,58 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,33-3,42 (1H, м), 3,47-3,55 (1H, м), 3,86 (2H, т, J=9,8 Гц), 5,90 (1H, ушир.с), 6,50 (1H, с), 6,82</p>

			(1H, т, J=9,0 Гц), 6,93 (1H, д, J=9,0 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.
70	 <p>1/2 фумарат</p>	61	ЯМР1: 0,92-1,00 (1H, м), 1,05-1,12 (1H, м), 1,17 (3H, с), 1,22-1,34 (4H, м), 1,38-1,72 (4H, м), 1,89-2,02 (1H, м), 2,06-2,14 (3H, м), 2,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,03 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,32-3,41 (1H, м), 3,47-3,54 (1H, м), 3,86 (2H, т, J=9,8 Гц), 5,91 (1H, ушир.с), 6,50 (1H, с), 6,81 (1H, т, J=9,0 Гц), 6,93 (1H, д, J=9,0 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.
71	 <p>фумарат</p>	61	ЯМР1: 0,85-1,33 (9H, м), 1,37-1,74 (4H, м), 1,89-2,01 (1H, м), 2,71 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,01 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,44-3,55 (2H, м), 3,85 (2H, т, J=10,4 Гц), 5,97 (1H, ушир.с), 6,55 (2H, с), 6,99 (1H, дд, J=12,4, 8,2 Гц), 7,20 (1H, дд, J=12,8, 7,4 Гц). Три водорода не могут быть обнаружены.
72	 <p>фумарат</p>	59	ЯМР1: 0,84-1,35 (9H, м), 1,40-1,79 (4H, м), 1,83-1,97 (1H, м), 2,58 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,05 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,31-3,39 (1H, м), 3,51-3,61 (1H, м), 3,69 (2H, т, J=4,9 Гц), 4,00 (2H, т, J=4,9 Гц), 4,99 (1H, ушир.с), 6,53 (2H, с), 6,91 (1H, дд, J=13,1, 8,3 Гц), 7,08 (1H, дд, J=13,8, 8,2 Гц). Три водорода не могут быть обнаружены.
73	 <p>фумарат</p>	61	ЯМР1: 0,94-1,34 (9H, м), 1,38-1,72 (4H, м), 1,90-2,04 (1H, м), 2,73 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,04 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,42-3,50 (1H, м), 3,50-3,56 (1H, м), 3,87 (2H, т, J=10,3 Гц), 5,95 (1H, ушир.с), 6,56 (2H, с), 6,76-6,86 (1H, м), 7,07 (1H, т, J=8,9 Гц). Три водорода не могут быть обнаружены.

74	 <p>1/2 фумарат</p>	74	<p>ЯМР1: 0,97-1,05 (2H, м), 1,20 (3H, с), 1,26-1,29 (4H, м), 1,35-1,70 (4H, м), 1,84-1,98 (1H, м), 2,50-2,56 (1H, м), 2,99 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,21-3,32 (1H, м), 3,46-3,51 (1H, м), 3,70 (2H, т, J=4,9 Гц), 4,01 (2H, t), 4,90 (1H, ушир.с), 6,51 (1H, с), 6,63-6,73 (1H, м), 6,82-6,92 (1H, м). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
----	--	----	--

[Таблица 2-12]

Пр.	Структура	Способ	Данные
75	 <p>1/2 фумарат</p>	61	<p>ЯМР1: 0,85-1,14 (5H, м), 1,21-1,43 (5H, м), 1,43-1,80 (4H, м), 2,53-2,89 (4H, м), 3,90 (2H, т, J=10,7 Гц), 5,98 (1H, ушир.с), 6,46 (1H, с), 7,31 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,1 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
76	 <p>1/2 фумарат</p>	61	<p>ЯМР1: 0,90-1,43 (9H, м), 1,47-1,78 (5H, м), 2,55-2,89 (4H, м), 3,90 (2H, т, J=10,6 Гц), 6,01 (1H, ушир.с), 6,44 (1H, с), 7,31 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,3 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
77	 <p>1/2 фумарат</p>	61	<p>ЯМР1: 0,78-1,12 (4H, м), 1,17-1,42 (6H, м), 1,50-1,74 (4H, м), 2,55-2,83 (4H, м), 3,87 (2H, т, J=10,6 Гц), 5,96 (1H, ушир.с), 6,43 (1H, с), 7,24-7,36 (2H, м). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>
78	 <p>1/2 фумарат</p>	61	<p>ЯМР1: 0,90-1,11 (4H, м), 1,12-1,41 (6H, м), 1,48-1,74 (4H, м), 2,17 (3H, с), 2,53-2,85 (4H, м), 3,86 (2H, т, J=10,0 Гц), 5,92 (1H, ушир.с), 6,44 (1H, с), 7,00 (1H, д, J=11,3 Гц), 7,15 (1H, д, J=9,0 Гц). Два водорода не могут быть обнаружены.</p>



НТ (конечная концентрация 8 нМ) и инициировали реакцию поглощения при 37°C. Через 10 минут реакцию поглощения прекращали фильтрованием с отсасыванием на 96-луночном фильтрационном планшете из стекловолкна. Фильтры промывали холодным физиологическим раствором, тщательно сушили и добавляли к ним микросцинтиллятор 0 (Perkin-Elmer). Затем измеряли остаточную радиоактивность на фильтрах.

[0164]

Значение поглощения, когда добавляли только растворитель, было установлено равным 100%, значение поглощения, когда добавляли немеченый 5-НТ (конечная концентрация 10 мкМ) как 0% (значение неспецифического поглощения), а 50% ингибирующую концентрацию рассчитывали из концентрации тестируемого соединения и его ингибирующей активности. Результаты представлены в таблице 3.

[0165]

[Таблица 3]

Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)
1	6,1	2	5,5	3	6,1	4	6,0
5	7,9	6	6,1	7	6,7	8	10,0
9	8,6	10	19,7	11	39,6	12	6,2
13	8,8	14	5,8	15	44,2	16	54,0
17	7,3	18	73,1	19	62,7	20	4,7
21	89,9	22	8,4	23	79,2	24	8,6
25	7,6	26	18,1	27	7,6	28	55,1
29	6,3	30	30,8	31	26,6	32	98,3
33	11,0	34	8,9	35	71,0	36	60,1
37	87,4	38	75,3	39	7,2	40	7,7
41	76,4	42	6,1	43	42,5	44	15,3
45	48,1	46	8,6	47	49,9	48	57,4
49	27,2	50	7,7	51	17,0	52	55,0
53	34,3	54	7,7	55	9,8	56	13,2
57	30,3	58	22,9	59	9,2	60	7,0
61	9,0	62	8,6	63	5,1	64	8,8
65	7,8	66	20,8	67	7,1	68	74,0
69	5,7	70	7,0	71	57,0	72	55,4
73	8,7	74	17,7	75	9,4	76	98,3
77	42,3	78	31,4	79	37,3	80	62,8

[0166]

Пример испытания 2 (Измерение ингибирующей захват норэпинефрина (NE) активности тестируемого соединения с использованием синаптосом головного мозга крысы)

Крыс-самцов линии Wistar декапитировали, извлекали каждый мозг и вырезали гиппокамп. Выделенный гиппокамп помещали в 0,32-молярный (M) раствор сахарозы в количестве, в 20 раз превышающем ее массу, и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Поттера. Гомогенат центрифугировали при 1000 g при 4°C в течение 10 минут, и супернатант также центрифугировали при 20000 g при 4°C в течение 20 минут. Осадок суспендировали в инкубационном буфере (20 mM Перес-буфер (pH 7,4), содержащий 10 mM глюкозы, 145 mM хлорида натрия, 4,5 mM хлорида калия, 1,2 mM хлорида магния и 1,5 mM хлорида кальция) и использовали в качестве неочищенной фракция синаптосом.

В каждой лунке 96-луночного круглодонного планшета проводили реакцию поглощения в общем объеме 200 мкл раствора, содержащего пургуриин (конечная концентрация 10 мкМ) и аскорбиновую кислоту (конечная концентрация 0,2 мг/мл).

Другими словами, в каждую лунку добавляли растворитель, немеченый NE или ступеньчато-разведенное тестируемое соединение, и в каждую лунку добавляли одну десятую часть конечного объема фракции синаптосом с последующей предварительной инкубацией при 37°C в течение 10 минут, а затем добавляли меченый тритием раствор NE (конечная концентрация 12 нМ) и инициировали реакцию поглощения при 37°C. Через 10 минут реакцию поглощения прекращали фильтрованием с отсасыванием на 96-луночном фильтрационном планшете из стекловолокна. Фильтры промывали холодным физиологическим раствором, тщательно сушили и добавляли к ним микросцинтиллятор 0 (Perkin-Elmer). Затем измеряли остаточную радиоактивность на фильтрах.

[0167]

Значение поглощения, когда добавляли только растворитель, было установлено равным 100%, значение поглощения, когда добавляли немеченый NE (конечная концентрация 10 мкМ) как 0% (значение неспецифического поглощения), а 50% ингибирующую концентрацию рассчитывали из концентрации тестируемого соединения и его ингибирующей активности. Результаты представлены в таблице 4.

[0168]

[Таблица 4]

Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)
1	7,2	2	5,2	3	6,0	4	15,2
5	17,6	6	8,4	7	6,5	8	37,2
9	45,6	10	37,5	11	91,0	12	5,8
13	35,4	14	8,5	15	4,0	16	5,6
17	2,7	18	13,3	19	2,4	20	4,4
21	69,0	22	4,8	23	10,3	24	7,3



25	7,2	26	21,3	27	7,7	28	9,7
29	5,9	30	6,7	31	5,5	32	7,5
33	5,7	34	5,9	35	6,8	36	5,1
37	34,5	38	30,3	39	9,8	40	8,5
41	27,8	42	9,2	43	35,1	44	5,2
45	8,0	46	3,8	47	6,8	48	6,6
49	1,1	50	5,8	51	4,3	52	8,3
53	5,5	54	2,9	55	0,8	56	3,9
57	4,9	58	6,4	59	7,4	60	3,9
61	6,1	62	6,9	63	3,6	64	5,4
65	1,4	66	5,8	67	7,8	68	41,7
69	3,4	70	1,0	71	6,3	72	7,9
73	2,4	74	5,4	75	9,7	76	8,8
77	7,1	78	8,4	79	5,8	80	12,4

[0169]

Пример испытания 3 (Измерение ингибирующей захват дофамина (DA) активности тестируемого соединения с использованием синаптосом головного мозга крысы)

Крыс-самцов линии Wistar декапитировали, извлекали каждый мозг и вырезали стриатум. Выделенный стриатум помещали в 0,32-молярный (M) раствор сахарозы в количестве, в 20 раз превышающем ее массу, и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Поттера. Гомогенат центрифугировали при 1000 g при 4°C в течение 10 минут, и супернатант также центрифугировали при 20000 g при 4°C в течение 20 минут. Осадок суспендировали в инкубационном буфере (20 mM Перес-буфер (pH 7,4), содержащий 10 mM глюкозы, 145 mM хлорида натрия, 4,5 mM хлорида калия, 1,2 mM хлорида магния и 1,5 mM хлорида кальция) и использовали в качестве неочищенной фракция синаптосом.

В каждой лунке 96-луночного круглодонного планшета проводили реакцию поглощения в общем объеме 200 мкл раствора, содержащего пургуриин (конечная концентрация 10 мкМ) и аскорбиновую кислоту (конечная концентрация 0,2 мг/мл).

Другими словами, в каждую лунку добавляли растворитель, немеченый DA или ступеньчато-разведенное тестируемое соединение, и в каждую лунку добавляли одну десятую часть конечного объема фракции синаптосом, с последующей предварительной инкубацией при 37°C в течение 10 минут, а затем добавляли меченный тритием раствор DA (конечная концентрация 2 нМ) и инициировали реакцию поглощения при 37°C. Через 10 минут реакцию поглощения прекращали фильтрованием с отсасыванием на 96-луночном фильтрационном планшете из стекловолокна. Фильтры промывали холодным физиологическим раствором, тщательно сушили и добавляли к ним микросцинтиллятор 0

(Perkin-Elmer). Затем измеряли остаточную радиоактивность на фильтрах.

[0170]

Значение поглощения, когда добавляли только растворитель, было установлено равным 100%, значение поглощения, когда добавляли немеченый ДА (конечная концентрация 10 мкМ) как 0% (значение неспецифического поглощения), а 50% ингибирующую концентрацию рассчитывали из концентрации тестируемого соединения и его ингибирующей активности. Результаты представлены в таблице 5.

[0171]

[Таблица 5]

Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)	Пр.	IC50 (нМ)
1	4,5	2	6,3	3	6,2	4	6,1
5	9,9	6	5,8	7	7,1	8	49,5
9	33,3	10	41,3	11	97,9	12	5,2
13	53,6	14	5,5	15	89,2	16	80,0
17	7,6	18	42,9	19	47,4	20	90,9
21	198,7	22	75,3	23	86,0	24	80,5
25	9,8	26	212,8	27	99,0	28	76,5
29	33,6	30	9,4	31	56,4	32	60,7
33	49,7	34	73,2	35	59,7	36	25,6
37	81,9	38	52,1	39	183,3	40	70,8
41	72,1	42	95,3	43	76,0	44	37,5
45	78,8	46	9,6	47	9,4	48	68,6
49	30,2	50	214,0	51	41,1	52	74,4
53	9,4	54	6,0	55	52,7	56	87,1
57	88,0	58	58,4	59	88,1	60	84,9
61	60,2	62	272,7	63	85,1	64	78,9
65	53,0	66	53,9	67	87,7	68	75,9
69	91,4	70	44,5	71	81,4	72	240,8
73	68,7	74	124,3	75	35,3	76	60,5
77	205,0	78	63,6	79	223,8	80	90,0

[0172]

Пример испытания 4 (Тест метаболической стабильности)

Метаболическую реакцию инициировали путем добавления и смешивания раствора тестируемого соединения (конечная концентрация 0,001 ммоль/л) и раствора NADH/NADPH (конечная концентрация 1 ммоль/л) к раствору микросом печени человека

(конечная концентрация 100 ммоль/л буферного раствора фосфата калия (рН 7,4), 5 ммоль/л хлорида магния, 0,2 мг/мл микросомы печени человека). Получали раствор внутреннего стандарта в метаноле и использовали в качестве гасящего раствора.

В частности, метаболическую реакцию инициировали путем добавления и смешивания 2,5 мкл раствора тестируемого соединения в ацетонитриле с 222,5 мкл раствора микросом печени человека в ледяной воде с последующей предварительной инкубацией при 37°C в течение 1 минуты, и затем добавления к этому 25 мкл раствора NADH/NADPH. После инкубации при 37°C в течение 0, 10 и 20 минут на каждое время реакции отбирали по 25 мкл реакционной смеси, а затем добавляли и смешивали с 500 мкл гасящего раствора для гашения реакции.

Смесь центрифугировали (6130 g, 4°C, 10 минут) и супернатант использовали в качестве образца для LC-MS/MS.

[0173]

Отношение площадей пиков ([площадь пика тестируемого соединения]/[площадь пика внутреннего стандарта]) рассчитывали для тестируемого соединения и внутреннего стандарта.

Остаточное соотношение тестируемого соединения рассчитывали по формуле ([Отношение площадей пиков в каждое время реакции]/[Отношение площадей пиков на 0 минуте времени реакции]).

Нелинейный анализ методом наименьших квадратов проводили для остаточного отношения и времени инкубации для определения константы скорости удаления ([0,693]/[Период полувыведения]), а затем рассчитывали собственный печеночный клиренс (мкл/мин/мг) из ([Константа скорости удаления]/[Концентрация микросом]). Результаты представлены в таблице 6.

[0174]

[Таблица 6]

Пр.	мкл/мин/мг	Пр.	мкл/мин/мг	Пр.	мкл/мин/мг	Пр.	мкл/мин/мг
1	<50	2	<50	3	<50	4	<50
5	<50	6	<50	7	<50	8	<50
9	<50	10	<50	11	<50	12	<50
13	<50	14	<50	15	<50	16	<50
17	<50	18	<50	19	<50	20	<50
21	<50	22	<50	23	<50	24	<50
25	<50	26	<50	27	<50	28	<50
29	<50	30	<50	31	<50	32	<50
33	55,3	34	<50	35	<50	36	<50
37	<50	38	<50	39	<50	40	<50
41	<50	42	<50	43	<50	44	<50

45	<50	46	<50	47	<50	48	<50
49	52,0	50	<50	51	<50	52	<50
53	<50	54	68,0	55	86,0	56	<50
57	58,0	58	<50	59	<50	60	<50
61	<50	62	<50	63	84,0	64	<50
65	81,0	66	58,0	67	<50	68	<50
69	<50	70	<50	71	<50	72	<50
73	<50	74	<50	75	<50	76	<50
77	<50	78	<50	79	<50	80	57

[0175]

Пример испытания 5 (Тест на ингибирование CYP (1): степень ингибирования (%) при оценке концентрации)

Метаболическую реакцию инициировали путем добавления и смешивания раствора тестируемого соединения (конечная концентрация 0,01 ммоль/л) и раствора NADH/NADPH (конечная концентрация 1 ммоль/л) к раствору микросом печени человека, содержащему три CYP-специфичных субстрата (конечная концентрация 100 ммоль/л буферный раствор фосфата калия (pH 7,4), 5 ммоль/л хлорид магния, 0,1 мг/мл микросомы печени человека, 0,005 ммоль/л диклофенак (для CYP2C9), 0,01 ммоль/л буфуралол (для CYP2D6), мидазолам 0,005 ммоль/л (для CYP3A4)). В качестве раствора внутреннего стандарта получали раствор каждого из стабильных изотопов метаболитов (50 нг/мл [13C6] гидроксидиклофенака, 5 нг/мл [2H9] гидроксibuфуралола и 5 нг/мл [13C6] гидроксимидазолама (все стабильные изотопы)) в метаноле и использовали в качестве гасящего раствора.

В частности, метаболическую реакцию инициировали путем добавления и смешивания 2 мкл раствора тестируемого соединения в ацетонитриле (или ацетонитрила в качестве контроля) с 178 мкл раствора микросом печени человека в ледяной воде с последующей предварительной инкубацией при 37°C в течение 1 минуты и затем добавляли к нему 20 мкл раствора NADH/NADPH. После инкубации при 37°C в течение 10 минут отбирали 50 мкл реакционной смеси, затем добавляли и смешивали с 500 мкл гасящего раствора для гашения реакции.

Смесь центрифугировали (6130 g, 4°C, 10 минут) и супернатант использовали в качестве образца для LC-MS/MS.

[0176]

Отношение площадей пика ([площадь пика метаболита]/[площадь пика соответствующего стабильного изотопа]) рассчитывали для метаболита и стабильного изотопа метаболита в качестве объекта измерения. Сравнивая соотношение площадей пиков каждого раствора тестируемого соединения с таковым для контроля, степень ингибирования (%) каждого вида CYP для каждого тестируемого соединения рассчитывали

по формуле  $(1 - [\text{отношение площадей пика каждого раствора тестируемого соединения}] / [\text{отношение площадей пика контроля}]) \times 100$ . Результаты представлены в таблице 7.

[0177]

[Таблица 7]

Пр.	2С9	2D6	3А4	Пр.	2С9	2D6	3А4
1	-6,1	18,1	7,4	53	3,0	42,7	-13,7
2	-8,7	10,5	16,7	54	7,1	19,8	13,5
3	-10,5	12,9	21,2	55	11,2	28,0	13,3
4	-9,1	15,0	7,1	56	11,3	18,0	11,2
5	-3,9	17,0	-0,8	57	9,3	14,9	8,6
6	-6,4	15,0	23,3	58	2,8	16,1	13,1
7	1,3	17,5	37,9	59	5,6	14,0	-0,2
8	8,1	20,1	7,1	60	-0,5	18,1	3,5
9	5,7	17,7	6,3	61	6,8	16,1	-2,7
10	4,3	9,1	16,2	62	4,6	17,8	-1,6
11	7,5	14,2	-1,3	63	1,1	19,2	6,1
12	8,6	16,5	48,8	64	10,2	21,6	3,9
13	14,1	23,1	34,0	65	12,1	30,5	15,0
14	13,6	20,5	14,4	66	13,3	25,1	14,8
19	5,8	5,9	16,1	67	15,5	20,7	-2,2
39	1,3	3,2	3,7	68	14,2	24,6	1,8
40	-13,8	15,7	-15,2	69	14,8	45,6	19,7
41	-11,0	25,3	-11,0	70	15,8	28,4	17,6
42	-9,3	9,8	-4,7	71	0,6	28,8	-3,4
43	-10,8	7,8	-13,7	72	1,7	17,9	-2,4
44	-11,4	10,2	-10,7	73	4,8	21,5	5,9
45	-5,2	23,2	-2,6	74	0,7	17,8	-10,8
46	-3,8	9,5	-7,4	75	9,1	19,3	9,9
47	-9,7	12,2	-14,3	76	12,6	21,9	12,4
48	-0,7	-7,8	-9,2	77	7,9	18,1	-1,9
49	-1,1	28,3	3,8	78	5,8	46,0	15,1
50	-7,6	41,8	2,0	79	8,9	38,8	17,1
51	-8,3	17,0	1,1	80	2,0	20,9	17,6

52	9,2	23,0	0,1				
----	-----	------	-----	--	--	--	--

[0178]

Пример испытания 6 (Тест на ингибирование CYP (2): 50% ингибирующую концентрацию рассчитывали на основе результатов оценки 3 концентраций)

Метаболическую реакцию инициировали путем добавления и смешивания раствора тестируемого соединения (конечная концентрация 0,01, 0,03 и 0,1 ммоль/л) и раствора NADH/NADPH (конечная концентрация 1 ммоль/л) к раствору микросом печени человека, содержащему три CYP-специфичных субстрата (конечная концентрация 100 ммоль/л буферный раствор фосфата калия (pH 7,4), 5 ммоль/л хлорид магния, 0,1 мг/мл микросомы печени человека, 0,005 ммоль/л диклофенак (для CYP2C9), 0,01 ммоль/л буфуралол (для CYP2D6), мидазолам 0,005 ммоль/л (для CYP3A4)). В качестве раствора внутреннего стандарта получали раствор каждого из стабильных изотопов метаболитов (50 нг/мл [13C6] гидроксидиклофенака, 5 нг/мл [2H9] гидроксibuфуралола и 5 нг/мл [13C6] гидроксимидазолама (все стабильные изотопы)) в метаноле и использовали в качестве гасящего раствора.

В частности, метаболическую реакцию инициировали путем добавления и смешивания 2 мкл раствора тестируемого соединения в ацетонитриле (или ацетонитрила в качестве контроля) с 178 мкл раствора микросом печени человека в ледяной воде с последующей предварительной инкубацией при 37°C в течение 1 минуты и затем добавляли к нему 20 мкл раствора NADH/NADPH. После инкубации при 37°C в течение 10 минут отбирали 50 мкл реакционной смеси, затем добавляли и смешивали с 500 мкл гасящего раствора для гашения реакции.

Смесь центрифугировали (6130 g, 4°C, 10 минут) и супернатант использовали в качестве образца для LC-MS/MS.

Отношение площадей пика ([площадь пика метаболита]/[площадь пика соответствующего стабильного изотопа]) рассчитывали для метаболита и стабильного изотопа метаболита в качестве объекта измерения. Сравнивая соотношение площадей пиков каждого раствора тестируемого соединения с таковым для контроля, степень ингибирования (%) каждого вида CYP для каждого тестируемого соединения рассчитывали по формуле  $(1 - [\text{отношение площадей пика каждого раствора тестируемого соединения}] / [\text{отношение площадей пика контроля}]) \times 100$ .

Рассчитывали наклон и точку пересечения линейной регрессии логарифма конечной концентрации (0,01, 0,03 и 0,1 ммоль/л) тестируемого соединения для каждого вида CYP в зависимости от степени ингибирования (%) при каждой концентрации. Затем рассчитывали концентрацию, при которой степень ингибирования (%) для каждого вида CYP достигала 50%, и определяли ее как 50% ингибирующую концентрацию. Результаты представлены в таблице 8.

[0179]

[Таблица 8]

(мкМ)

Пр.	2С9	2D6	3А4
15	>100	>100	>100
16	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100
18	>100	59,1	>100
20	>100	>100	94,9
21	>100	>100	>100
22	>100	>100	>100
23	>100	>100	>100
24	>100	62,5	96,1
25	>100	>100	70,6
26	>100	>100	>100
27	>100	>100	>100
28	>100	>100	>100
29	100,0	99,4	>100
30	>100	>100	78,6
31	>100	>100	62,5
32	>100	>100	62,8
33	>100	57,4	53,5
34	>100	>100	>100
35	>100	55,5	>100
36	100,0	87,6	>100
37	>100	>100	86,7
38	>100	>100	>100

[0180]

Пример испытания 7 (Тест на степень связывания с белком)

Образец сыворотки получали путем добавления раствора тестируемого соединения к сыворотке человека (конечная концентрация тестируемого соединения: 0,001 ммоль/л). Образец сыворотки и фосфатно-солевой буфер Дульбекко (D-PBS(-)) добавляли в лунки, разделенные диализной мембраной для начала реакции. Получали раствор внутреннего стандарта в метаноле и использовали в качестве гасящего раствора.

В частности, диализную мембрану (предельная молекулярная масса 12000-14000) предварительно кондиционировали путем погружения ее в дистиллированную воду с последующим добавлением 20% этанола. Затем мембрану промывали D-PBS(-) и помещали в набор для равновесного диализа. Затем в одну часть каждой лунки, разделенной

диализной мембраной, добавляли 150 мкл D-PBS(-), а в другую часть добавляли 150 мкл образца сыворотки. После герметизации всех лунок и инкубации при 37°C в течение 6 часов 30 мкл со стороны сыворотки и 90 мкл со стороны PBS каждой лунки собирали и смешивали с 90 мкл D-PBS(-) или 30 мкл пустой сыворотки и 480 мкл раствора для гашения реакции.

Смесь центрифугировали (6130 g, 4°C, 10 минут) и супернатант использовали в качестве образца для LC-MS/MS.

[0181]

Отношение площадей пиков ([площадь пика тестируемого соединения]/[площадь пика внутреннего стандарта]) рассчитывали для тестируемого соединения и внутреннего стандарта. Сравнивая соотношение площадей пика стороны PBS для каждого тестируемого соединения с площадями пика стороны сыворотки, степень связывания с белками (%) каждого тестируемого соединения рассчитывали по формуле  $(1 - [\text{отношение площадей пика стороны PBS}] / [\text{отношение площадей пика сывороточной стороны}]) \times 100$ . Результаты представлены в таблице 9.

[0182]

[Таблица 9]

Пр.	%	Пр.	%	Пр.	%	Пр.	%
1	41,5	2	55,6	3	67,2	4	71,3
5	43,0	6	59,9	7	66,7	8	31,4
9	54,5	10	54,9	11	23,3	12	79,6
13	60,3	14	38,5	15	18,3	16	24,9
17	27,3	18	25,9	19	52,9	20	43,1
21	41,5	22	49,5	23	45,4	24	58,8
25	66,5	26	42,0	27	41,5	28	38,4
29	39,8	30	41,7	31	50,3	32	51,8
33	71,4	34	20,4	35	22,4	36	36,2
37	47,1	38	45,3	39	35,7	40	36,5
41	31,5	42	58,2	43	45,6	44	43,4
45	64,8	46	61,4	47	63,4	48	58,7
49	76,9	50	44,9	51	44,7	52	27,0
53	43,8	54	69,3	55	73,8	56	61,8
57	70,6	58	64,2	59	50,2	60	65,8
61	66,3	62	59,6	63	73,9	64	50,1
65	79,6	66	77,1	67	31,5	68	31,8
69	78,9	70	80,5	71	71,5	72	23,4
73	73,3	74	28,0	75	72,3	76	69,2



77	58,9	78	67,7	79	71,1	80	79,0
----	------	----	------	----	------	----	------

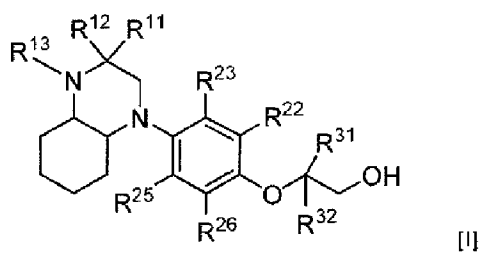
[Промышленная доступность]

[0183]

Соединение по настоящему изобретению или его соль имеют широкий терапевтический спектр.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой [I]:



где

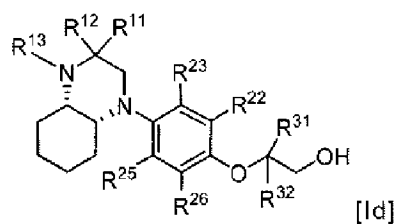
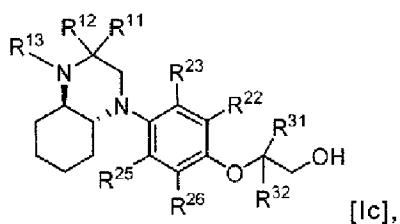
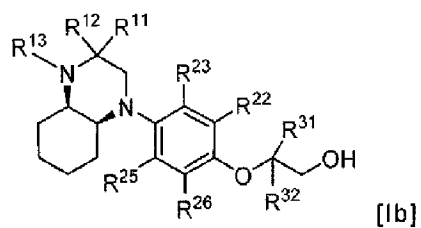
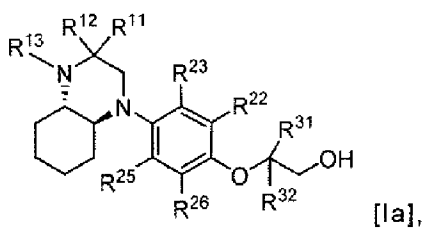
$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют 3-8-членный циклоалкан;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси, или  $R^{22}$  и  $R^{23}$  образуют 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую атом кислорода в качестве атома, составляющего кольцо, вместе со смежным с ним бензольным кольцом;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или галоген,

или его соль.

2. Соединение по п. 1, где формула [I] выбрана из следующей формулы [Ia], формулы [Ib], формулы [Ic] или формулы [Id]:



где каждый символ имеет значение, определенное выше, или его соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, где в формуле [I],

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или метил, или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе со смежным атомом углерода образуют циклобутил;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$  и  $R^{26}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо

представляет собой водород, фтор, хлор, метил или метокси, или R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> вместе со смежным бензольным кольцом образуют бензофуран; и

R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород или фтор;

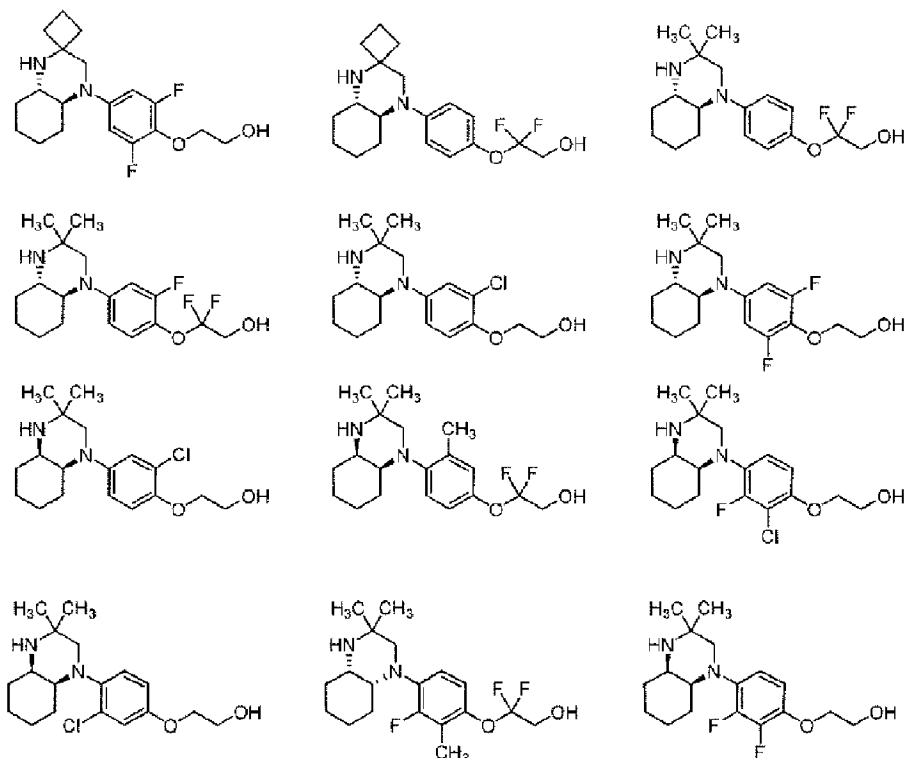
или его соль.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, где в формуле [I],

два или более из R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup> и R<sup>26</sup> представляют собой водород,

или его соль.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, которое выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соль.

6. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 1-5 или его соль в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Средство для лечения, профилактики и/или диагностики расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов, включающее соединение по любому из п.п. 1-5 или его соль в качестве активного ингредиента.

8. Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по п. 7, где расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства Туретта, расстройства аутистического спектра, синдрома Аспергера, депрессии; симптомов депрессии при расстройстве адаптации; тревожности при расстройстве адаптации, тревожности, связанной с различными расстройствами, генерализованного тревожного расстройства, фобии, обсессивно-компульсивного

расстройства, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, острого стрессового расстройства, ипохондрии, диссоциативной амнезии, избегающего расстройства личности, телесного дисморфического расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, химической зависимости, боли, фибромиалгии, апатии, болезни Альцгеймера, нарушения памяти, болезни Паркинсона, синдрома беспокойных ног, эндокринного расстройства, гипертензии, вазоспазма, мозжечковой атаксии, расстройства желудочно-кишечного тракта, негативных симптомов при шизофрении, аффективных расстройств при шизофрении, когнитивной дисфункции при шизофрении, предменструального синдрома, стрессового недержания мочи, ургентного недержания мочи, расстройств контроля над побуждениями, трихотилломании, клептомании, игровой зависимости, кластерной головной боли, мигрени, хронической пароксизмальной гемикрании, хронической усталости, преждевременной эякуляции, мужской импотенции, нарколепсии, первичной гиперсомнии, атонического припадка, синдрома апноэ во сне и головной боли.

9. Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по п. 8, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства; биполярного расстройства I типа; биполярного расстройства II типа; смешанного биполярного расстройства; дистимического расстройства; быстрой цикличности; атипичной депрессии; сезонного аффективного расстройства; послеродовой депрессии; легкой депрессии; рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства; рефрактерной депрессии. хронической депрессии; терапевтически резистентной депрессии; аффективного расстройства, вызванного алкоголем; смешанного тревожно-депрессивного расстройства; депрессий, связанных с различными расстройствами, такими как синдром Кушинга, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона, синдром аменореи-галактореи, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная деменция, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, диабет, вирусная инфекция, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ишемическая болезнь сердца, боль и рак; депрессии среднего возраста; депрессии в пожилом возрасте; детской и подростковой депрессии; и депрессии, вызванной лекарственным средством, таким как интерферон.

10. Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по п. 8, где тревожность, связанная с различными расстройствами, выбрана из группы, состоящей из травмы головы, инфекции головного мозга, заболевания внутреннего уха, сердечной недостаточности, аритмии, гиперэпинефрии, гипертиреозидизма, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

11. Средство для лечения, профилактики и/или диагностики по п. 8, где боль выбрана из группы, состоящей из хронической боли, психогенной боли, нейропатической боли, фантомной боли, постгерпетической невралгии, синдрома травматической шеи, боли при повреждении спинного мозга, невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии.

12. Применение соединения по любому из п.п. 1-5 или его соли в получении

лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов.

13. Применение соединения по любому из п.п. 1-5 или его соли в качестве ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата норэпинефрина и/или ингибитора обратного захвата дофамина.

14. Способ лечения, профилактики и/или диагностики расстройства, связанного с дисфункцией серотонинергических, норэпинефринергических и/или дофаминергических нейронов, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-5 или его соли.