



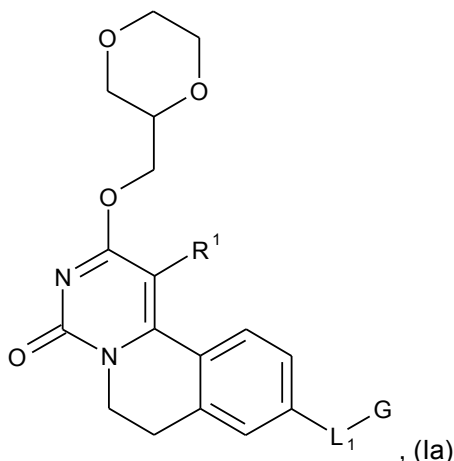
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111767** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 471/04** (2006.01)**A61K 31/529** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 08294	(72) Винахідник(и):	Лабегер Фредерік Жильбер (FR), Ньюсам Грегорі Джон Роберт (FR), Алве Люк Джонатан (FR), Саньєр Лоран Раймон Моріс (FR), Флетчер Стефен Роберт (GB)
(22) Дата подання заявки:	20.12.2012	(73) Власник(и):	ГАЛАПАГО НВ, Industriepark Mechelen Noord, Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/578,979	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/027661 A2, 08.03.2007 JP 2011 088847 A, 06.05.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.12.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	US		
(41) Публікація відомостей про заяву:	27.10.2014, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2016, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2012/076275, 20.12.2012		

(54) ДИГІДРОПІРІМІДИНІЗОХІНОЛІНОНИ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ ЇХ МІСТЯТЬ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ**(57) Реферат:**

Сполука відповідно до формули Іа:



UA 111767 C2

де значення L_1 , G і R^1 описані в даному документі.

Даний винахід стосується нових сполук відповідно до формули I, які антагоністично впливають на сполучений з G-білком рецептор GPR84, що залучений у запальні стани, і способів одержання зазначених нових сполук, фармацевтичних композицій, які містять зазначені сполуки, і способів профілактики і/або лікування запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи за допомогою введення сполуки згідно із даним винаходом.

Даний винахід стосується нових сполук, які антагоністично впливають на сполучений з G-білком рецептор GPR84, який залучений у запальні стани.

Даний винахід також стосується способів одержання зазначених нових сполук, фармацевтичних композицій, які містять їх, і способів профілактики і/або лікування запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи за допомогою введення сполуки згідно із даним винаходом.

Передумови створення даного винаходу

GPR84 був недавно виділений з В-клітин людини й охарактеризований (Wittenberger et al., 2001, J Mol Biol, 307, 799-813) як результат стратегії аналізу даних із використанням маркерних експресованих послідовностей, а також з використанням підходу до проведення полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою (RT-PCR) з виродженими праймерами, націленого на визначення нових хемокінових рецепторів, експресованих на нейтрофілах (Yousefi S et al. 2001 J Leukoc Biol; 69, 1045-52).

GPR84 (також відомий, як EX33) залишався GPCR-рецептором-«сиротою» до ідентифікації середньоланцюжкових FFA з довжиною вуглецевого ланцюга від 9 до 14 як лігандів цього рецептора (Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64). Було описано, що GPR84 активується каприновою кислотою (C10:0), ундекановою кислотою (C11:0) і лауриною кислотою (C12:0) зі значеннями активності, які дорівнюють 5 мкМ, 9 мкМ і 11 мкМ відповідно. Також були описані дві малі молекули, які мають деяку агоністичну активність відносно GPR84: 3,3' дііндолілметан (DIM) (Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64) і ембелін (WO 2007/027661).

Було показано, що GPR84 експресується на імунних клітинах, щонайменше, без обмеження на поліморфоядерних лейкоцитах (PMN), нейтрофілах, моноцитах, Т-клітинах, В-клітинах. (Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464, Yousefi et al., 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69, 1045-1052, Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153, WO 2007/027661 A2). Більш високі порівняно з Т-клітинами і В-клітинами рівні GPR84 були обмірювані в нейтрофілах і еозинофілах. Експресія GPR84 була продемонстрована в тканинах, які можуть брати участь у розвитку запальної відповіді, таких, як легені, селезінка, кістковий мозок.

Наприклад, у недавньому огляді Du Bois описав поточний стан способів лікування легеневих інтерстиціальних захворювань, таких, як ідіопатичний легеневий фіброз (IPF). Існує майже 300 різних травматичних або запальних причин інтерстиціального захворювання легень, що може приводити до дифузійного рубцювання легень, і в початкових стадіях IPF, очевидно, бере участь запалення (Du Bois, 2010, Nat Rev Drug Discovery, 9, 129), і з успіхом можуть бути використані комбіновані види лікування із залученням протизапальної терапії.

Експресія GPR84 істотно активувалася в моноцитах/макрофагах після LPS стимуляції (Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464).

Нокаутні (KO) по GPR84 миші життєздатні і не відрізняються від однопиплідних контрольних тварин дикого типу (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Повідомлялося, що проліферація Т- і В-клітин у відповідь на різні мітогени залишається нормальною в мишей, дефіцитних по GPR84 (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Диференційовані Т-хелпери 2 (Th2) від нокаутних по GPR84 мишей секретували більш високі рівні трьох основних Th2 цитокінів - IL-4, IL-5, IL-13 - порівняно з однопиплідними контрольними тваринами дикого типу. Навпаки, продукція Th1 цитокіну INF γ диференційованими Th1 Т-клітинами від нокаутних по GPR84 і однопиплідних контрольних тварин дикого типу була подібна (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153).

Крім того, капринова кислота, ундеканова кислота і лауринова кислота залежно від дози збільшували секрецію субодиниці р40 інтерлейкіну-12 (IL-12 р40) у макрофагоподібних клітинах мишей RAW264.7, стимульованих LPS. Прозапальний цитокін IL-12 відіграє ключову роль у посиленні клітинно-опосередкованого імунітету для знищення патогенів шляхом індукції і підтримки реакцій Т-хелперів 1 (Th1) і інгібування реакцій Т-хелперів 2 (Th2). Середньоланцюжкові FFA можуть впливати на баланс Th1/Th2 за допомогою їхніх прямих впливів на GPR84.

Berry et al. знайшли в цільній крові транскрипційну сигнатурну послідовність з 393 генів для активного туберкульозу (TB) (Berry et al., 2010, Nature, 466, 973-979). GPR84 був частиною такої

транскрипційної сигнатурної послідовності з 393 генів для активного ТВ, що вказує на можливу роль GPR84 в інфекційних захворюваннях.

Експресія GPR84 також була описана в мікроглії, первинних імунних ефektorних клітинах центральної нервової системи (ЦНС) мієломоніцитарного походження (Bouchard et al., 2007, *Glia*, 55:790-800). Відповідно до спостережень на периферичних імунних клітинах експресія GPR84 у мікроглії була високо індукована в умовах запалення, наприклад, при обробці $TNF\alpha$ і IL-1, але також помітна при ендотоксемії й експериментальному аутоімунному енцефаломієліті (EAE), що передбачає роль у нейрозапальних процесах. Такі результати наводять на думку, що GPR84 був би активований у ЦНС не тільки при ендотоксемії і розсіяному склерозі, а також і при всіх неврологічних станах, при яких продукуються прозапальні цитокіни $TNF\alpha$ або IL-1b, включаючи ушкодження головного мозку, інфекцію, хворобу Альцгеймера (AD), хворобу Паркінсона (PD).

Експресія GPR84 також спостерігалася в адипоцитах, і було показано, що вона підсилюється запальними стимулами (Nagasaki et al., 2012). Такі результати наводять на думку, що GPR84 виникає в адипоцитах у відповідь на продукований інфільтруючими макрофагами $TNF\alpha$ і посилює порочне коло між ожирінням і діожирінням, а тому інгібування активності GPR84 може бути корисне для лікування ендокринних і/або метаболічних захворювань.

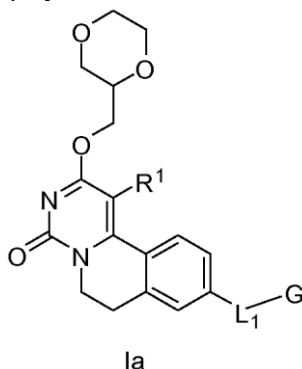
Таким чином, даний винахід стосується нових сполук, методик їхнього приготування і використання їх при приготуванні лікарського засобу для лікування запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи.

Короткий опис суті винаходу

Даний винахід стосується нових дигідропіримідинізохінолінонових сполук, які антагоністично впливають на GPR84 і які потенційно застосовні для лікування запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи.

Даний винахід також стосується способів одержання зазначених сполук, фармацевтичних композицій, які містять зазначені сполуки, і способів лікування запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи.

Відповідно, згідно з першим аспектом даного винаходу, розкрита сполука згідно із даним винаходом, яка характеризується формулою Ia:



де

R^1 являє собою H, Me або галоген;

L_1 відсутній або являє собою -O-, -S- або -NR^{4a}-;

G являє собою

R^2 ,

-W-L₂-R² або

-W-L₃-R³;

W являє собою C₁₋₄алкілен, C₂₋₄алкенілен, що містить один подвійний зв'язок, або C₂₋₄алкінілен, що містить один потрійний зв'язок;

L₂ відсутній або являє собою -O-;

R² являє собою

- 5 - H,
 - C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з
 ОН,
 галогену,
 CN,

- 10 C₁₋₆алкокси,
 C₃₋₇циклоалкілу,
 4-6-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з S і O,

- 15 5-6-членного гетероарилу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з N, S і O, і
 фенілу,

 - C₄₋₇циклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок,
 - 5-7-членний гетероциклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок і від одного до трьох
 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

- 20 - C₃₋₇циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома незалежно вибраними R⁵
 групами,
 - 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до двох гетероатомів, незалежно
 вибраних з S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁵ групами,

- 25 - 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁶ групами,
 або

 - C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁶
 групами;

L₃ являє собою -NR^{4b}-;

- 30 R³ являє собою

 - C₁₋₄алкіл, заміщений

 C₆₋₁₀арилом, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами, або

- 35 5-10-членним гетероарилом, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з N, S і O, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами,

 - 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами, або

- 40 - C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами;

 кожну R^{4a} і R^{4b} незалежно вибирають з H, C₁₋₄алкілу і C₃₋₇циклоалкілу;

R⁵ являє собою оксо або R⁶;

R⁶ являє собою

- 45 - ОН,
 - галоген,
 - -NO₂,
 - C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з
 галогену і ОН,

- 50 - C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з
 галогену і ОН,

 - C₃₋₇циклоалкіл,

 - -C(=O)OR⁸,

 - -C(=O)NR⁹R¹⁰,

- 55 - -NHC(=O)-C₁₋₄алкіл,

 - -CN,

 - феніл,

 - -О-феніл,

- 60 - 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з N, O і S, або

- 5-6-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, необов'язково заміщений одним або декількома незалежно вибраними C₁₋₄алкілами, C₁₋₄алкокси, CN, галогенами і -C(=O)OR¹¹;

5 R⁷ являє собою C₁₋₄ алкіл або галоген, і кожну з R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з H і C₁₋₄алкілу.

Відповідно до іншого аспекту даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку згідно із даним винаходом і фармацевтичний носій, наповнювач або розріджувач. Крім того, сполука згідно із даним винаходом застосовна у фармацевтичних композиціях і способах лікування, розкритих у даному документі, є фармацевтично прийнятною у приготуванні і використанні. Відповідно до цього аспекту даного винаходу, фармацевтична композиція може додатково містити інші активні інгредієнти, які підходять для застосування в поєднанні зі сполукою згідно із даним винаходом.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, даний винахід стосується нових сполук згідно з даним винаходом для застосування в терапії.

15 Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, даний винахід стосується способу лікування ссавця, сприйнятливо до стану або такого, що страждає від стану, з числа перерахованих у даному документі, і особливо від стану, що міг би бути асоційований з аберантною активністю GPR84 і/або аберантною експресією GPR84 і/або аберантним розподілом GPR84, наприклад, від запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи, де такий спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або однієї або декількох фармацевтичних композицій, описаних у даному документі.

Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом для використання при лікуванні або профілактиці стану з числа перерахованих у даному документі, зокрема, від стану, що міг би бути асоційований з аберантною активністю GPR84 і/або аберантною експресією GPR84 і/або аберантним розподілом GPR84, наприклад, запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи.

Відповідно до додаткових аспектів, даний винахід стосується способів синтезу сполуки згідно із даним винаходом з типовими протоколами і шляхами синтезу, розкритими в даному документі.

Відповідно, основною метою даного винаходу є забезпечення сполукою згідно із даним винаходом, яка може модифікувати активність GPR84 і попереджати або лікувати, тим самим, будь-які стани, причина яких могла би бути пов'язана з такою активністю.

Додатковою метою даного винаходу є забезпечення сполукою згідно із даним винаходом, яка може лікувати або полегшувати стани або захворювання або їхні симптоми, такі, як запальні стани (наприклад, запальні захворювання кишечника (IBD), ревматоїдний артрит, васкуліт, захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD) і інтерстиціальні захворювання легень (наприклад, ідіопатичний легеневий фіброз (IPF))), нейрозапальні стани, інфекційні захворювання, аутоімунні захворювання, ендокринні і/або метаболічні захворювання і/або захворювання з порушенням функцій клітин імунної системи, причина яких могла би бути пов'язана з активністю і/або експресією і/або розподілом GPR84.

50 Ще однією метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичними композиціями, які могли би бути використані для лікування або профілактики різних хворобливих станів, включаючи захворювання, асоційовані з аберантною активністю GPR84 і/або аберантною експресією GPR84 і/або аберантним розподілом GPR84, таких, як запальні стани (наприклад, запальні захворювання кишечника (IBD), ревматоїдний артрит, васкуліт, захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD) і інтерстиціальні захворювання легень (наприклад, ідіопатичний легеневий фіброз (IPF))), нейрозапальні стани, інфекційні захворювання, аутоімунні захворювання, ендокринні і/або метаболічні захворювання і/або захворювання з порушенням функцій клітин імунної системи.

60 Інші цілі і переваги стануть очевидні фахівцям у даній галузі техніки з розгляду наступного докладного опису.

Докладний опис даного винаходу

Визначення

Передбачається, що наступні терміни мають значення, представлені нижче разом з ними, і застосовні для розуміння опису і визначеного об'єму даного винаходу.

5 Якщо не зазначене інше, то при описі даного винаходу, який може включати сполуки, фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, і способи застосування таких сполук і композицій, наступні терміни, якщо присутні, характеризуються наступними значеннями. Також варто розуміти, що при описі в даному документі будь-який із фрагментів, визначений нижче в даному документі, може бути заміщений цілим рядом замісників, і що мається на увазі, що

10 відповідні визначення містять у собі такі заміщені фрагменти в межах їхнього об'єму, як викладено нижче. Якщо не визначене інше, то термін "заміщений" підлягає визначенню, як викладено нижче. Крім того, варто розуміти, що при використанні в даному документі терміни "групи" і "радикали" можуть розглядатися як взаємозамінні.

15 Форми однини можуть використовуватися в даному документі стосовно одного або більш ніж одного (тобто, щонайменше, одного) із граматичних об'єктів заявки. Як приклад, "аналог" означає один аналог або більше, ніж один аналог.

"Алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений аліфатичний вуглеводень, що містить зазначену кількість атомів вуглецю. Конкретні алкільні групи містять від 1 до 6 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю. "Розгалужений" означає, що одна або декілька алкільних груп, таких, як метил, етил або пропіл, приєднані до нерозгалуженого алкільного ланцюга. Конкретні алкільні групи являють собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил і 1,2-диметилбутил. Конкретні алкільні групи містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

25 "Алкілен" стосується двовалентних алканових радикалів, що містять зазначену кількість атомів вуглецю, зокрема, від 1 до 6 атомів вуглецю, і більш конкретно, від 1 до 4 атомів вуглецю, що можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Прикладами цього терміна є такі групи, як метилен ($-\text{CH}_2-$), етилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), ізомери пропілену (наприклад, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ і $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) і т. п.

30 "Алкенілен" стосується двовалентних алкенових радикалів, що містять зазначену кількість атомів вуглецю і зазначену кількість подвійних зв'язків, зокрема, від 2 до 6 атомів вуглецю, і більш конкретно, від 2 до 4 атомів вуглецю, що можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Прикладами цього терміна є такі групи, як $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ і $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$.

35 "Алкінілен" стосується двовалентних алкінових радикалів, що містять зазначену кількість атомів вуглецю і зазначену кількість потрійних зв'язків, зокрема, від 2 до 6 атомів вуглецю, і більш конкретно, від 2 до 4 атомів вуглецю, що можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Прикладами цього терміна є такі групи, як $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ і $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$.

40 "Алкокси" стосується групи О-алкіл, де алкільна група містить зазначену кількість атомів вуглецю. Зокрема, термін стосується групи -О- C_1-C_6 алкіл. Конкретні алкоксигрупи являють собою метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси і 1,2-диметилбутокси. Конкретні алкоксигрупи являють собою нижчі алкокси, тобто такі, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Додаткові конкретні алкоксигрупи містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

"Аміно" стосується радикала $-\text{NH}_2$.

45 "Арил" стосується одновалентної ароматичної вуглеводневої групи, отриманої шляхом видалення одного атома водню від одного атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи. Зокрема, арил стосується ароматичної кільцевої структури, моноциклічної або поліциклічної, яка містить у собі зазначену кількість кільцевих атомів. Конкретні арильні групи містять від 6 до 10 кільцевих атомів. Якщо арильна група являє собою моноциклічну кільцеву систему, то переважно вона містить 6 атомів вуглецю. Конкретні арильні групи містять у собі феніл, нафтил, інденіл і тетрагідронафтил.

"Карбокси" стосується радикала $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

55 "Циклоалкіл" стосується циклічних неароматичних гідрокарбільних груп, що містять зазначену кількість атомів вуглецю. Конкретні циклоалкільні групи містять від 3 до 7 атомів вуглецю. Як приклад, такі циклоалкільні групи містять у собі моноциклічні структури, такі, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

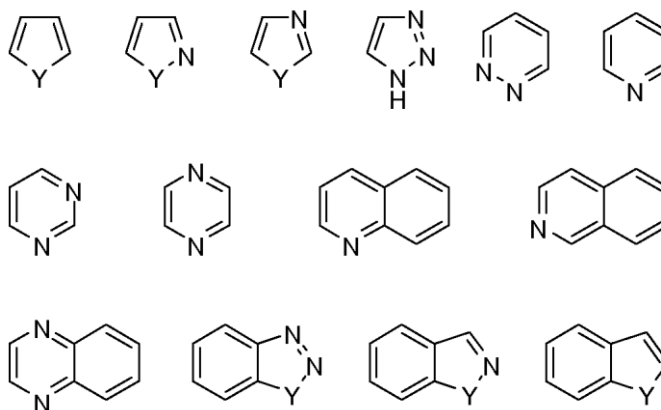
"Ціано" стосується радикала $-\text{CN}$.

"Галоїд" або "галоген" стосується фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) і йоду (I). Конкретні галогенові групи являють собою або фтор, або хлор.

"Гетеро", використовуваний при описі сполуки або присутньої в сполучці групи, означає, що один або кілька атомів вуглецю в сполучці або групі були замінені гетероатомом азоту, кисню або сірки. "Гетеро" може застосовуватися відносно будь-якої з описаних вище гідрокарбільних груп, таких, як алкіл, наприклад, гетероалкіл, циклоалкіл, наприклад, гетероциклоалкіл, арил, наприклад, гетероарил, і т. п., що містять від 1 до 5 і, зокрема, від 1 до 3 гетероатомів.

"Гетероарил" означає ароматичну кільцеву структуру, моноциклічну або поліциклічну, яка містить у собі один або декілька гетероатомів і зазначену кількість кільцевих атомів. Конкретні гетероарильні групи містять від 5 до 10 кільцевих атомів або 5 або 6 кільцевих атомів. Гетероарильна група може являти собою, наприклад, п'ятичленне або шестичленне моноциклічне кільце або біциклічну структуру, утворену конденсованими п'яти- і шестичленними кільцями або двома конденсованими шестичленними кільцями, або, як додатковий приклад, двома конденсованими п'ятичленними кільцями. Кожне кільце може містити до чотирьох гетероатомів, які звичайно вибираються з азоту, сірки і кисню. Як правило, гетероарильне кільце буде містити до 4 гетероатомів, більш типово до 3 гетероатомів, більш звичайно до 2 гетероатомів, наприклад, один гетероатом. Відповідно до одного варіанта здійснення, гетероарильне кільце містить, щонайменше, один кільцевий атом азоту. Атоми азоту в гетероарильних кільцях можуть бути основними, як, наприклад, у випадку імідазолу або піридину, або, власне кажучи, неосновними, як, наприклад, у випадку азоту індолу або піролу. Кількість основних атомів азоту, які є присутніми у гетероарильній групі, включаючи будь-які амінозамісники в кільці, буде менше п'яти. Приклади п'ятичленних моноциклічних гетероарильних груп містять у собі без обмеження пірольні, фуранові, тіофенові, імідазольні, фуразанові, оксазолові, оксадіазолові, оксатриазолові, ізоксазолові, тіазольні, ізотіазольні, піразольні, триазольні і тетразольні групи. Приклади шестичленних моноциклічних гетероарильних груп містять у собі без обмеження піридин, піразин, піридазин, піримідин і триазин. Конкретні приклади біциклічних гетероарильних груп, що містять п'ятичленне кільце, конденсоване з іншим п'ятичленним кільцем, містять у собі без обмеження імідазотіазол і імідазоімідазол. Конкретні приклади біциклічних гетероарильних груп, що містять шестичленне кільце, конденсоване з п'ятичленним кільцем, містять у собі без обмеження бензофуранові, бензтіофенові, бензімідазолові, бензоксазолові, ізобензоксазолові, бензоізоксазолові, бензотіазолові, бензоізотіазолові, ізобензофуранові, індоліві, ізоіндоліві, ізоіндолонові, індолізинові, індолінові, ізоіндолінові, пуринові (наприклад, аденінові, гуанінові), індазолові, піразолопіримідинові, триазолопіримідинові, бензодіоксолові і піразолопіридиніві групи. Конкретні приклади біциклічних гетероарильних груп, що містять два конденсовані шестичленні кільця, містять у собі без обмеження хінолінові, ізохінолінові, хроманові, тіохроманові, хроменові, ізохроменові, хроманові, ізохроманові, бензодіоксанові, хінолізинові, бензоксазинові, бензодіазинові, піридопіридиніві, хіноксалінові, хіназолінові, цинолінові, фталазинові, нафтиридиніві і птеридиніві групи. Конкретні гетероарильні групи являють собою групи, отримані з тіофену, піролу, бензотіофену, бензофурану, індолу, піридину, хіноліну, імідазолу, оксазолу і піразину.

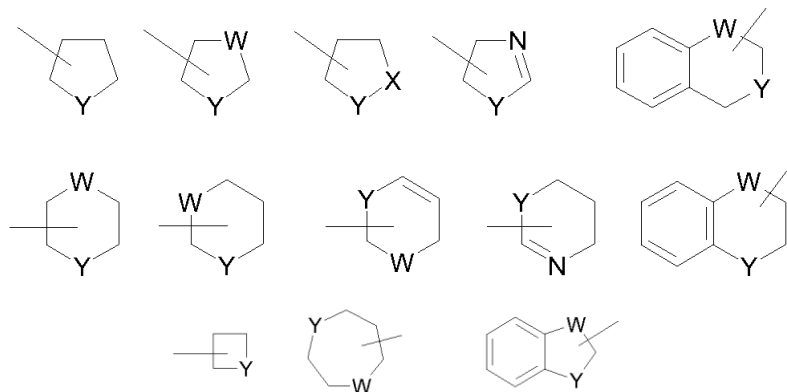
Приклади типових гетероарилів містять у собі наступне:



де кожен Y вибирають із $>C=O$, NH , O і S .

Використовуваний у даному документі термін "гетероциклоалкіл" стосується стабільного гетероциклічного неароматичного кільця і/або кілець, що містять один або декілька гетероатомів, незалежно вибраних із N , O і S , конденсованих з ними, причому група містить зазначену кількість кільцевих атомів. Конкретні гетероциклоалкільні групи містять від 4 до 10 кільцевих атомів, або від 5 до 7 кільцевих атомів, або 5 або 6 кільцевих атомів.

Гетероциклоалкільна група може являти собою, наприклад, п'ятичленне або шестичленне моноциклічне кільце або біциклічну структуру, утворену конденсованими п'яти- і шестичленними кільцями або двома конденсованими шестичленними кільцями, або, як додатковий приклад, двома конденсованими п'ятичленними кільцями. Кожне кільце може містити до чотирьох гетероатомів, які звичайно вибираються з азоту, сірки і кисню. Як правило, гетероциклоалкільне кільце буде містити до 4 гетероатомів, більш типово до 3 гетероатомів, більш звичайно до 2 гетероатомів, наприклад, один гетероатом. Відповідно до одного варіанта здійснення, гетероциклоалкільне кільце містить, щонайменше, один кільцевий атом азоту. Конденсована гетероциклічна кільцева система може містити в собі карбоциклічні кільця і повинна містити в собі тільки одне гетероциклічне кільце. Приклади гетероциклічних кілець містять у собі без обмеження морфолін, піперидин (наприклад, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл і 4-піперидиніл), піролідін (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл і 3-піролідиніл), піролідон, піран (2H-піран або 4H-піран), дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран, дигідротіазол, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, діоксан, тетрагідропіран (наприклад, 4-тетрагідропіраніл), імідазолін, імідазолідинон, оксазолін, тіазолін, 2-піразолін, піразолін, піперазин і N-алкілпіперазини, такі, як N-метилпіперазин. Додаткові приклади містять у собі тіоморфолін і його S-оксид і S, S-діоксид (зокрема, тіоморфолін). Інші додаткові приклади містять у собі азетидин, піперидон, піперазон і N-алкілпіперидини, такі, як N-метилпіперидин. Конкретні приклади гетероциклоалкільних груп представлені в наступних ілюстративних прикладах:



де кожен W вибирають із CH_2 , NH, O і S; і кожен Y вибирають із NH, O, CO, SO_2 і S.

"Гідрокси" стосується радикала -OH.

"Нітро" стосується радикала - NO_2 .

"Заміщений" стосується групи, у якій один або кілька атомів водню незалежно замінені однаковим(и) або різним(и) замісником(ами).

"Тіол" стосується групи -SH.

"Тіоалкокси" стосується групи - SR^{10} , де R^{10} являє собою алкілну групу з зазначеною кількістю атомів вуглецю. Зокрема, тіоалкоксигрупи, де R^{10} являє собою C_1 - C_6 алкіл. Конкретні тіоалкоксигрупи являють собою тіометокси, тіоетокси, н-тіопропокси, тіоізопропокси, н-тіобутокси, трет-тіобутокси, втор-тіобутокси, н-тіопентокси, н-тіогексокси і 1,2-диметилтіобутокси. Конкретні тіоалкоксигрупи являють собою нижчі тіоалкокси, тобто такі, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Додаткові конкретні тіоалкоксигрупи містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному документі термін "заміщений одним або декількома" стосується одного-чотирьох замісників. Відповідно до одного варіанта здійснення, він стосується одного-трьох замісників. Відповідно до додаткових варіантів здійснення, він стосується одного-двох замісників. Відповідно до додаткового варіанта здійснення, він стосується одного замісника.

Середньому фахівцю в галузі органічного синтезу варто розуміти, що максимальна кількість гетероатомів у стабільному хімічно здійсненному гетероциклічному або ароматичному або неароматичному кільці визначається розміром кільця, ступенем ненасичення і валентністю гетероатомів. У загальному випадку гетероциклічне кільце може містити від одного до чотирьох гетероатомів, оскільки гетероароматичне кільце є хімічно здійсненим і стабільним.

"Фармацевтично прийнятний" означає схвалені або гідні схвалення контрольним органом федерального або державного уряду або відповідним органом у відмінних від США країнах, або перераховані у Фармакопеї США або іншій загальновизнаній фармакопеї, для застосування відносно тварин і, більш конкретно, людей.

"Фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки, яка є фармацевтично прийнятною і яка має бажану фармакологічну активність вихідної сполуки. Зокрема, такі солі є нетоксичними

і можуть являти собою кислотно-адитивні солі неорганічних або органічних кислот і основно-адитивні солі. Зокрема, такі солі містять у собі: (1) кислотно-адитивні солі, утворені з неорганічними кислотами, такими, як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п.; або утворені з органічними кислотами, такими, як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонокислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонокислота, 4-метилбіцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна капронова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтоїнова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота і т. п.; або (2) солі, утворені, якщо кислий протон у вихідній сполуці або заміщений іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію, або утворює координаційний зв'язок з органічною основою, такою, як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін і т. п. Солі додатково містять у собі, як приклад, солі натрію, калію, кальцію, магнію, амонію, тетраалкіламонію і т. п.; і якщо сполука містить основні функціональні групи, то солі нетоксичних органічних або неорганічних кислот, такі, як гідрохлорид, гідробромід, тарtrat, мезилат, ацетат, малеат, оксалат і т. п. Термін "фармацевтично прийнятний катіон" стосується прийнятного катіону-протиіону кислої функціональної групи. Прикладами таких катіонів є катіони натрію, калію, кальцію, магнію, амонію, тетраалкіламонію і т. п.

"Фармацевтично прийнятний носій" стосується розріджувача, допоміжного засобу, наповнювача або носія, з яким вводять сполуку згідно із даним винаходом.

"Проліки" стосуються сполук, які включають у себе похідні сполук згідно із даним винаходом, що містять групи, які розщеплюються, і стають у результаті сольволізу й у фізіологічних умовах сполуками згідно із даним винаходом, фармацевтично активними *in vivo*. Такі приклади містять у собі без обмеження складноефірні похідні холіну і т. п., складні ефіри N-алкілморфоліну і т. п.

"Сольват" стосується форм сполуки, що зв'язані з розчинником, звичайно шляхом реакції сольволізу. Така фізична асоціація містить у собі водневе зв'язування. Традиційні розчинники містять у собі воду, етанол, оцтову кислоту і т. п. Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути отримані, наприклад, у кристалічній формі і можуть бути сольватовані або гідратовані. Придатні сольвати містять у собі фармацевтично прийнятні сольвати, такі, як гідрати, і додатково містять у собі стехіометричні сольвати і нестехіометричні сольвати. У деяких випадках буде можливо виділити сольват, наприклад, якщо до складу кристалічної решітки кристалічної твердої речовини включені одна або кілька молекул розчинника. "Сольват" охоплює як фазу розчину, так і ізольовані сольвати. Типові сольвати містять у собі гідрати, етанолати і метанолати.

Термін "суб'єкт" містить у собі людей. Терміни "людин", "пацієнт" і "суб'єкт" використовуються взаємозамінно в даному документі.

Термін "ефективна кількість" означає кількість сполуки згідно із даним винаходом, яка при введенні суб'єкту для лікування захворювання є достатньою для впливу такого лікування на таке захворювання. "Ефективна кількість" може варіювати залежно від сполуки, захворювання і його важкості, і віку, ваги і т. п. суб'єкта, що підлягає лікуванню.

Термін "запобігати" або "запобігання" стосується зниження ризику виникнення або розвитку захворювання або порушення (тобто, є причиною відсутності розвитку, щонайменше, одного з клінічних симптомів захворювання в суб'єкта, який міг би піддаватися впливу засобу, що викликає захворювання, або схильного до захворювання до початку захворювання).

Термін "профілактика" пов'язаний з терміном "запобігання" і стосується показника або методики, метою яких є скоріше запобігання, ніж лікування або виліковування захворювання. Необмежувальні приклади профілактичних заходів можуть містити в собі введення вакцин; введення низькомолекулярного гепарину стаціонарним пацієнтам при ризику тромбозу в зв'язку, наприклад, з іммобілізацією; і введення антималярійного засобу, такого, як хлорохін, перед відвідуванням географічного регіону, у якому малярія ендемічна або ризик зараження малярією високий.

Термін "проведення лікування" або "лікування" будь-якого захворювання або порушення, відповідно до одного варіанта здійснення, стосується полегшення захворювання або порушення (тобто купірування захворювання або зниження прояву, тривалості або важкості, щонайменше,

одного з його клінічних симптомів). Відповідно до іншого варіанта здійснення, термін "проведення лікування" або "лікування" стосується полегшення, щонайменше, одного фізичного параметра, який може бути не очевидний для суб'єкта. Згідно з ще одним іншим варіантом здійснення, термін "проведення лікування" або "лікування" стосується модулювання захворювання або порушення, як фізично (наприклад, стабілізація очевидного симптому), фізіологічно (наприклад, стабілізація фізичного параметра), або і того, і іншого. Відповідно до іншого варіанта здійснення, термін "проведення лікування" або "лікування" стосується уповільнення прогресування захворювання.

Використовуваний у даному документі термін "запальний(і) стан(и)" стосується групи станів, яка включає в себе ревматоїдний артрит, остеоартрит, ювенільний ідіопатичний артрит, васкуліт, псоріаз, подагру, алергійне захворювання дихальних шляхів (наприклад, бронхіальна астма, риніт), запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона, виразковий коліт) і хворобливі стани, які викликаються ендотоксином (наприклад, ускладнення після коронарного шунтування або хронічні ендотоксичні стани, що сприяють, наприклад, хронічній серцевій недостатності). Зокрема, зазначений термін стосується ревматоїдного артриту, алергійного захворювання дихальних шляхів (наприклад, бронхіальна астма) і запальних захворювань кишечника.

Використовуваний у даному документі термін "інфекційні захворювання" стосується бактеріальних інфекційних захворювань і містить у собі без обмеження такі стани, як сепсис, септицемія, ендотоксемія, синдром системної запальної реакції (SIRS), гастрит, ентерит, ентероколіт, туберкульоз і інші інфекції за участю, наприклад, штамів *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* або ентеробактерій.

Використовуваний у даному документі термін "аутоімунне(і) захворювання" стосується групи захворювань, яка включає в себе обструктивне захворювання дихальних шляхів (включаючи стани, такі, як COPD (хронічна обструктивна хвороба легень)), псоріаз, бронхіальну астму (наприклад, уроджена бронхіальна астма, набута бронхіальна астма, пилова бронхіальна астма, бронхіальна астма в дітей), зокрема, хронічну або запущену бронхіальну астму (наприклад, пізня бронхіальна астма і гіперчутливість дихальних шляхів), бронхіт, включаючи бронхіальну астму, системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз, цукровий діабет I типу й асоційовані з ним ускладнення, atopічну екзему (атопічний дерматит), контактний дерматит і інші екзематозні дерматити, васкуліт, запальне захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона і виразковий коліт), атеросклероз і бічний аміотрофічний склероз. Зокрема, зазначений термін стосується COPD, бронхіальної астми, псоріазу, системного червоного вовчака, цукрового діабету I типу, васкуліту і запального захворювання кишечника.

Використовуваний у даному документі термін "ендокринне(і) і/або метаболічне(і) захворювання" стосується групи станів із надмірною або недостатньою продукцією деяких гормонів в організмі, тоді як метаболічні порушення впливають на здатність організму переробляти деякі поживні речовини і вітаміни. Ендокринні порушення містять у собі, серед інших, гіпотиреоз, уроджену гіперплазію надниркової залози, захворювання паразитовидної залози, цукровий діабет, захворювання надниркової залози (включаючи синдром Кушинга і хворобу Адисона) і дисфункцію яєчників (включаючи синдром полікістозних яєчників). Деякі приклади метаболічних порушень містять у собі муковісцидоз, фенілкетонурію (PKU), цукровий діабет, гіперліпідемію, подагру і рахіт.

Використовуваний у даному документі термін "захворювання з порушенням функцій клітин імунної системи" містить у собі стани з такими симптомами, як рецидивуючі і затяжні вірусні і бактеріальні інфекції і повільне видужання. Іншими видимими симптомами можуть бути нездатність до знищення паразитів, дріжджів і бактеріальних патогенів у кишечнику або у всьому організмі.

Використовуваний у даному документі термін "нейрозапальні стани" стосується захворювань або порушень, що характеризуються раптовими неврологічними ураженнями, асоційованими із запаленням, демієлінізацією і ушкодженням аксонів, і містить у собі без обмеження такі стани, як синдром Гійєна-Барре (GBS), розсіяний склероз, аксональну дегенерацію, аутоімунний енцефаломієліт.

Мається на увазі, що "сполука(и) згідно із даним винаходом" і еквівалентні вирази містять у собі сполуки формул(и), описані в даному документі, причому вирази містять у собі фармацевтично прийнятні солі і сольвати, наприклад, гідрати, і сольвати фармацевтично прийнятних солей, якщо це дозволяє контекст. За аналогією, мається на увазі, що посилення на проміжні продукти, чи заявлені вони самі по собі, чи ні, містять у собі їхні солі і сольвати, якщо це дозволяє контекст.

Якщо в даному описі згадані діапазони, наприклад, без обмеження, C₁₋₆алкіл, то вказання діапазону варто розуміти як спосіб задання кожного представника зазначеного діапазону.

Інші похідні сполук згідно із даним винаходом мають активність і у формі кислоти, і у формі кислого похідного, але чуттєва до дії кислоти форма звичайно забезпечує переваги в плані розчинності, тканинної сумісності або уповільненого вивільнення в організмі ссавця (див., Bundgard, H. Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Проліки включають у себе кислі похідні, добре відомі практикам у даній галузі техніки, наприклад, такі, як складні ефіри, отримані шляхом взаємодії вихідної кислоти з придатним спиртом, або аміді, отримані шляхом взаємодії вихідної кислоти із заміщеним або незаміщеним аміном, або ангідриди кислот або змішані ангідриди. Особливо застосовними проліками є прості аліфатичні або ароматичні складні ефіри, аміді й ангідриди, отримані по бічних кислотних групах сполук згідно із даним винаходом. У деяких випадках бажане одержання проліків за типом подвійного складного ефіру, таких, як складні (ацилокси)алкільні ефіри або складні ((алкоксикарбоніл)оксі)алкільні ефіри. Особливо застосовними проліками є складні C₁-C₈алкільні і заміщені або незаміщені C₆-C₁₀арильні ефіри сполук згідно із даним винаходом.

Використовуваний у даному документі термін "ізотопічний варіант" стосується сполуки, яка містить невласливі пропорції ізоотопів одного або декількох атомів, що складають таку сполуку. Наприклад, "ізотопічний варіант" сполуки може містити один або кілька нерадіоактивних ізоотопів, таких, як, наприклад, дейтерій (²H або D), вуглець-13 (¹³C), азот-15 (¹⁵N) або т. п. Варто розуміти, що в сполуці з такою ізоотною заміною наступні атоми, за наявності, можуть варіювати, так що, наприклад, будь-який водень може являти собою ²H/D, будь-який вуглець може являти собою ¹³C, або будь-який азот може являти собою ¹⁵N, і що наявність і заміна таких атомів може визначатися в межах рівня техніки. За аналогією, даний винахід може включати одержання ізотопічних варіантів із радіоактивними ізоотопами в тому випадку, наприклад, коли отримані в результаті сполуки можуть бути використані для вивчень розподілу лікарського засобу і/або субстрату в тканинах. Радіоактивні сполуки тритію, тобто ³H, і вуглецю-14, тобто ¹⁴C, особливо застосовні в цих цілях через простоту їхнього включення до складу сполуки і готових засобів виявлення. Крім того, можуть бути отримані такі сполуки, що заміщені позитронно-активними ізоотопами, такими, як ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O і ¹³N, і вони будуть застосовні при позитронно-емісійних томографічних (PET) дослідженнях для визначення ступеня зайнятості рецептора субстратом.

Мається на увазі, що всі ізотопічні варіанти сполук, представлених у даному документі, радіоактивні вони чи ні, охоплюються об'ємом даного винаходу.

Також варто розуміти, що сполуки, які характеризуються однаковою молекулярною формулою, але відрізняються за природою або послідовністю зв'язування їхніх атомів або за розташуванням їхніх атомів у просторі, називаються "ізомерами". Ізомери, що відрізняються за розташуванням їхніх атомів у просторі, називаються "стереоізомерами".

Стереоізомери, які не є дзеркальним зображенням один одного, називаються "діастереомерами", а стереоізомери, які є дзеркальними зображеннями один одного, що не співпадають, називаються "енантіомерами". Якщо сполука містить асиметричний центр, наприклад, зв'язаний з чотирма різними групами, то можлива пара енантіомерів. Енантіомер може бути охарактеризований абсолютною конфігурацією свого асиметричного центра й описаний за допомогою правил R- і S-послідовностей Кана і Прелога, або способом, при якому молекула обертає площину поляризованого світла і позначається як правообертальна або лівообертальна (тобто, як (+) або (-)-ізомери відповідно). Хіральна сполука може існувати або у вигляді окремого енантіомера, або у вигляді їхньої суміші. Суміш, що містить однакові пропорції енантіомерів, називається "рацемічною сумішшю".

"Таутомери" належать до сполук, які являють собою взаємозамінні форми конкретної структури сполуки і які варіюють при зміщенні атомів водню й електронів. Таким чином, дві структури можуть знаходитися в рівновазі за допомогою руху π-електронів і атома (звичайно H). Наприклад, еноли і кетони є таутомерами, оскільки вони швидко взаємно перетворюються при обробці або кислотою, або основою. Іншими прикладом таутомерії є аци- і нітроформи фенілнітрометану, які аналогічним чином утворюються при обробці кислотою або основою.

Таутомерні форми можуть мати відношення до отримання сполукою, що становить інтерес, оптимальної хімічної активності і біологічної активності.

Сполуки згідно із даним винаходом можуть містити один або кілька асиметричних центрів; тому такі сполуки можуть бути отримані у вигляді окремих (R)- або (S)-стереоізомерів або у вигляді їхніх сумішей.

Якщо не зазначено інше, то мається на увазі, що опис або найменування конкретної сполуки в описі і формулі винаходу містить у собі як окремі енантіомери, так і їхні суміші, рацемічні або інші. Способи визначення стереохімії і поділу стереоізомерів добре відомі в даній галузі техніки.

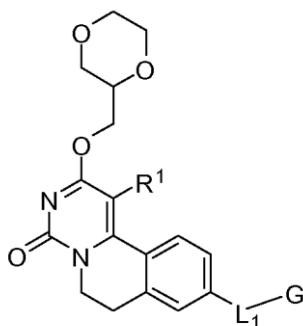
Варто розуміти, що сполуки згідно із даним винаходом можуть метаболізуватися з одержанням біологічно активних метаболітів.

Сполуки

Даний винахід стосується нових сполук, які антагоністично впливають на GPR84 і можуть бути застосовні для лікування запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи.

Даний винахід також стосується способів одержання сполук згідно із даним винаходом, фармацевтичних композицій, які містять сполуки згідно із даним винаходом, і способів лікування захворювань із залученням запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи, шляхом введення сполуки згідно із даним винаходом. Сполука згідно із даним винаходом являє собою інгібітор GPR84.

Відповідно, згідно з першим аспектом даного винаходу, розкрита сполука згідно із даним винаходом, яка характеризується формулою Ia:



Ia

де

R^1 являє собою H, Me або галоген;

L_1 відсутній або являє собою -O-, -S- або -NR^{4a}-;

G являє собою

R^2 ,

-W-L₂-R² або

-W-L₃-R³;

W являє собою C₁-алкілен, C₂₋₄-алкенілен, що містить один подвійний зв'язок, або C₂₋₄-алкінілен, що містить один потрійний зв'язок;

L_2 відсутній або являє собою -O-;

R^2 являє собою

- H,

- C₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з

ОН,

галогену,

CN,

C₁₋₆-алкокси,

C₃₋₇-циклоалкілу,

4-6-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O,

5-6-членного гетероарилу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, і

фенілу,

- C₄₋₇-циклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок,

- 5-7-членний гетероциклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок і від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

- C₃₋₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁵ групами,

5 - 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до двох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁵ групами,

- 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁶ групами, або

10 - C₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁶ групами;

L₃ являє собою -NR^{4b}-;

R³ являє собою

- C₁₋₄-алкіл, заміщений

15 C₆₋₁₀-арилом, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷ групами, або

5-10-членним гетероарилом, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷ групами,

20 - 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷ групами, або

- C₆₋₁₀-арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷ групами;

25 кожен R^{4a} і R^{4b} незалежно вибирають з H, C₁₋₄-алкілу і C₃₋₇-циклоалкілу;

R⁵ являє собою оксо або R⁶;

R⁶ являє собою

- OH,

- галоген,

30 - NO₂,

- C₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з галогену і OH,

- C₁₋₆-алкокси, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з галогену і OH,

35 - C₃₋₇-циклоалкіл,

- C(=O)OR⁸,

- C(=O)NR⁹R¹⁰,

- NHC(=O)-C₁₋₄-алкіл,

- CN,

40 - феніл,

- O-феніл,

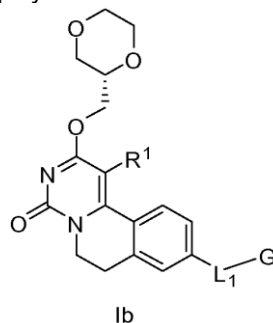
- 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або

45 - 5-6-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, необов'язково заміщений одним або декількома незалежно вибраними C₁₋₄-алкілами, C₁₋₄-алкокси, CN, галогенами і -C(=O)OR¹¹;

R⁷ являє собою C₁₋₄ алкіл або галоген; і

кожен з R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з H і C₁₋₄-алкілу.

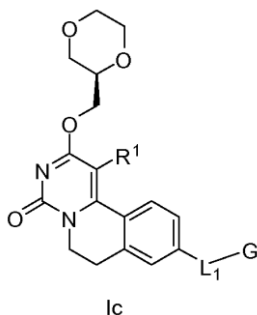
50 Відповідно до додаткового варіанта здійснення, розкрита сполука згідно із даним винаходом, яка характеризується формулою Ib:



Ib

де значення R^1 , L_1 і G описані вище.

Згідно з ще одним варіантом здійснення, розкрита сполука згідно із даним винаходом, яка характеризується формулою Ic:

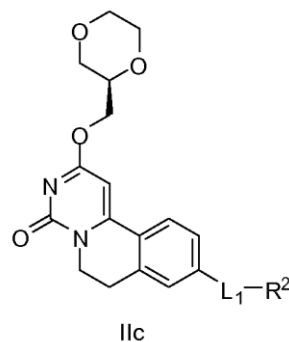
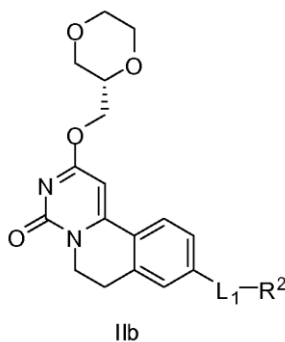
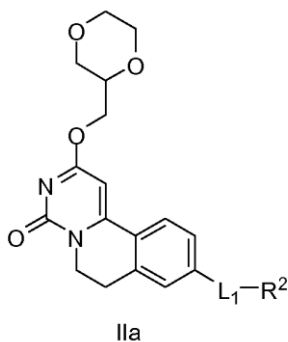


5 де значення R^1 , L_1 і G описані вище.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Ia, Ib або Ic, де R^1 являє собою Me, F або Cl.

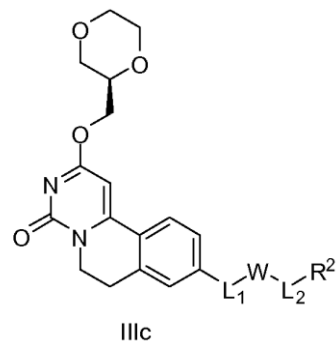
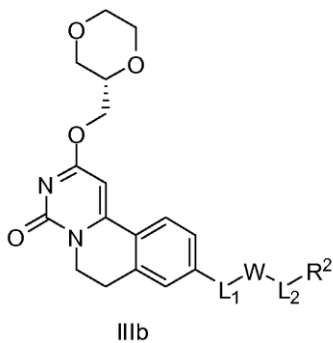
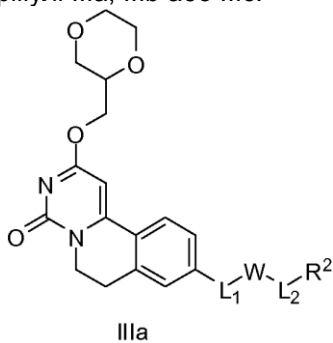
Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Ia, Ib або Ic, де R^1 являє собою H.

10 Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі IIa, IIb або IIc:



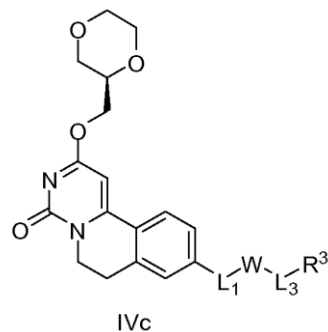
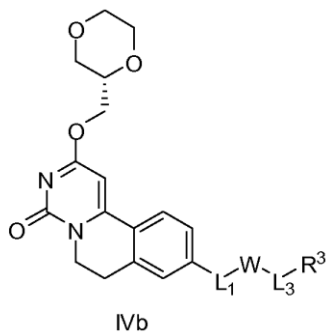
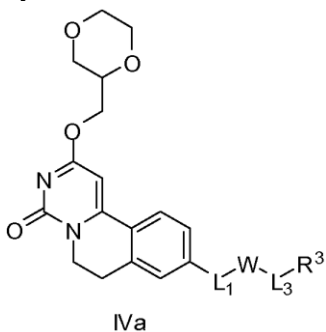
де значення L_1 і R^2 описані вище.

15 Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі IIIa, IIIb або IIIc:



де значення L_1 , W , L_2 і R^2 описані вище.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі IVa, IVb або IVc:



W являє собою $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ або $-C\equiv C-CH_2-$. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, W являє собою $-C\equiv C-$. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, W являє собою $-CH_2-C\equiv C-$.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає
5 будь-якій із формул Ia-IIIc, де R^2 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає
будь-якій із формул Ia-IIIc, де R^2 являє собою C_{1-8} -алкіл. Відповідно до переважного варіанта
здійснення, R^2 являє собою Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu або t-Bu. Відповідно до більш переважного
варіанта здійснення, R^2 являє собою Me, Et, i-Pr або t-Bu. Відповідно до більш переважного
10 варіанта здійснення, R^2 являє собою t-Bu.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає
будь-якій із формул Ia-IIIc, де R^2 являє собою C_{1-8} -алкіл, заміщений однією-трьома групами,
вибраними з OH, галогену, CN, C_{1-6} -алкокси, C_{3-7} -циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу
(що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O), 5-6-членного
15 гетероарили (що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O) і
фенілу. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu
або t-Bu, заміщений однією-трьома групами, вибраними з OH, галогену, CN, C_{1-6} -алкокси, C_{3-7} -
циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу (що містить від одного до трьох гетероатомів,
незалежно вибраних з S і O), 5-6-членного гетероарили (що містить від одного до трьох
20 гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O) і фенілу. Відповідно до іншого переважного
варіанта здійснення, являє собою C_{1-8} -алкіл, заміщений однією-трьома групами, вибраними з
OH, F, Cl, -CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, циклопропілу, циклобутилу, оксетанілу, тетрагідрофуранілу,
тетрагідропіранілу, піралолілу, імідазолілу, триазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піридинілу,
піримідинілу, піразинілу і фенілу. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^2
25 являє собою Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu або t-Bu, заміщений однією-трьома групами, вибраними з
OH, F, Cl, -CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, циклопропілу, циклобутилу, оксетанілу, тетрагідрофуранілу,
тетрагідропіранілу, піралолілу, імідазолілу, триазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піридинілу,
піримідинілу, піразинілу і фенілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає
30 будь-якій із формул Ia-IIIc, де R^2 являє собою C_{1-8} -алкіл, заміщений однією групою, вибраною з
OH, галогену, CN, C_{1-6} -алкокси, C_{3-7} -циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу (що містить від
одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O), 5-6-членного гетероарили (що
містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O) і фенілу. Відповідно до
переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu або t-Bu, заміщений
35 однією групою, вибраною з OH, галогену, CN, C_{1-6} -алкокси, C_{3-7} -циклоалкілу, 4-6-членного
гетероциклоалкілу (що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O),
5-6-членного гетероарили (що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з
N, S і O) і фенілу. Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення, являє собою C_{1-8} -алкіл,
заміщений однією групою, вибраною з OH, F, Cl, -CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, циклопропілу,
40 циклобутилу, оксетанілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піралолілу, імідазолілу,
триазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу і фенілу. Відповідно до
більш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu або t-Bu,
заміщений однією групою, вибраною з OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, циклопропілу,
циклобутилу, цикlopентилу, циклогексила, оксетанілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу,
45 піралолілу, імідазолілу, триазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу і
фенілу. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою $-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-OH$,
 $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)-C_2H_5$, $-CH(OH)-C_3H_7$, $-C(OH)(C_2H_5)_2$, $-C(OH)H-CH(CH_3)_2$,
 $-C(OH)H-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH(OCH_3)-CH_3$,
 $-C(OCH_3)H-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2$ -циклопропіл, $-CH_2$ -циклопентил, $-CH_2$ -оксетаніл, $-$
50 CH_2 -тетрагідрофураніл або $-CH_2$ -тетрагідропіраніл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає
будь-якій із формул Ia-IIIc, де R^2 являє собою C_{4-7} -циклоалкеніл, що містить один подвійний
зв'язок. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою циклогексеніл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає
55 будь-якій із формул Ia-IIIc, де R^2 являє собою 5-7-членний гетероциклоалкеніл, що містить один
подвійний зв'язок і від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S. Відповідно
до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою дигідропіраніл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає
будь-якій із формул Ia-IIIc, де R^2 являє собою C_{3-7} -циклоалкіл. Відповідно до переважного

R^6 незалежно вибирають із OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, Oi-Pr, -CN, циклопропілу, піролідінілу, морфолінілу, піперидинілу або фенілу. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, триазоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, інданіл або індазоліл, кожний з яких заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожну R^6 незалежно вибирають із OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, -CN, циклопропілу, піролідінілу, морфолінілу, піперидинілу і фенілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-IIIc, R^2 являє собою C_{6-10} арил. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-IIIc, R^2 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^6 групами. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожну R^6 групу вибирають з галогену, CN, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси або $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкілу. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожну R^6 групу вибирають із $-C(=O)NR^9R^{10}$, і кожну R^9 і R^{10} незалежно вибирають з H і C_{1-4} алкілу. Згідно з ще одним більш переважним варіантом здійснення, R^2 являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожну R^6 групу вибирають із галогену, CN, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси і $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкілу. Відповідно до іншого найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожну R^6 групу вибирають з $-C(=O)NR^9R^{10}$, і кожну R^9 і R^{10} незалежно вибирають з H і C_{1-4} алкілу. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожну R^6 групу вибирають з F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt і $-NHC(=O)Me$. Відповідно до іншого додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожну R^6 групу вибирають з $-C(=O)NH_2$ і $-C(=O)NHMe$.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-Ic, IVa, IVb або IVc, де L_3 являє собою $-NR^{4b}$, і значення R^{4b} описано вище. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^{4b} являє собою H, Me, Et або циклопропіл. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^{4a} являє собою H.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-Ic, IVa, IVb або IVc, де R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений C_{6-10} арилом, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, або 5-10-членним гетероарилом, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою Me або Et, кожний з яких заміщений C_{6-10} арилом, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, або 5-10-членним гетероарилом, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами. Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом або піридилом, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом або піридилом. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом або піридилом, кожний з яких заміщений Me, Et, F або Cl. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою Me або Et, кожний з яких заміщений фенілом або піридилом. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою Me або Et, кожний з яких заміщений фенілом або піридилом, кожний з яких заміщений Me, Et, F або Cl.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-Ic, IVa, IVb або IVc, де R^3 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою піридил.

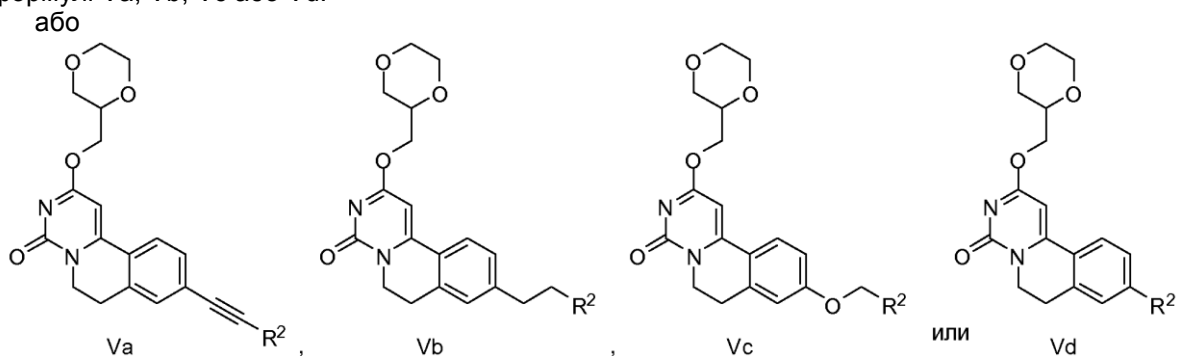
Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-Ic, IVa, IVb або IVc, де R^3 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, заміщений однією або

декількома незалежно вибраними R^7 групами, де значення кожної R^7 групи описано вище. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою піридил, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, де значення кожної R^7 групи описано вище. Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, де кожну R^7 групу вибирають із Me, Et, F і Cl. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою піридил, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, де кожну R^7 групу вибирають з Me, Et, F і Cl. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою піридил, заміщений однією R^7 групою, вибраною з Me, Et, F і Cl.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-Ic, IVa, IVb або IVc, де R^3 являє собою C_{6-10} арил. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою феніл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає будь-якій із формул Ia-Ic, IVa, IVb або IVc, де R^3 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, де значення кожної R^7 групи описано вище. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою феніл, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, де значення кожної R^7 групи описано вище. Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, де кожну R^7 групу вибирають з Me, Et, F і Cl. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою феніл, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами, де кожну R^7 групу вибирають з Me, Et, F і Cl. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^3 являє собою феніл, заміщений однією R^7 групою, вибраною з Me, Et, F і Cl.

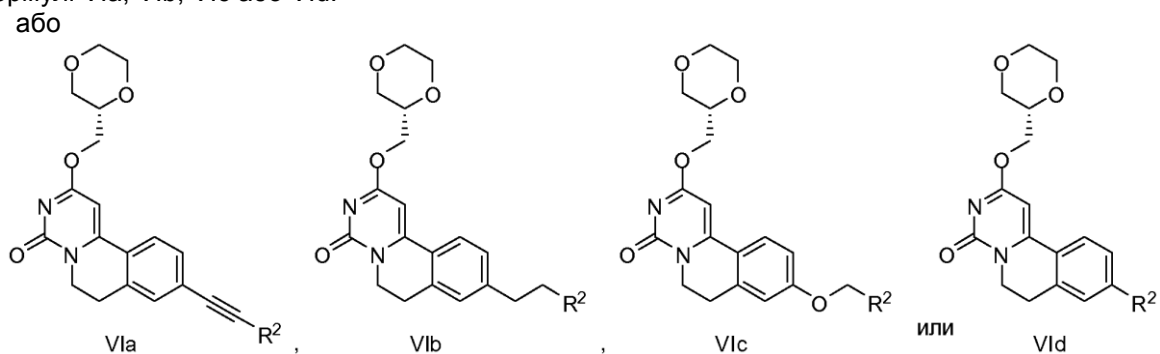
Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Va, Vb, Vc або Vd:



де значення R^2 описано вище.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом не відповідає формулі Va, Vb, Vc або Vd.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі VIa, VIb, VIc або VIId:

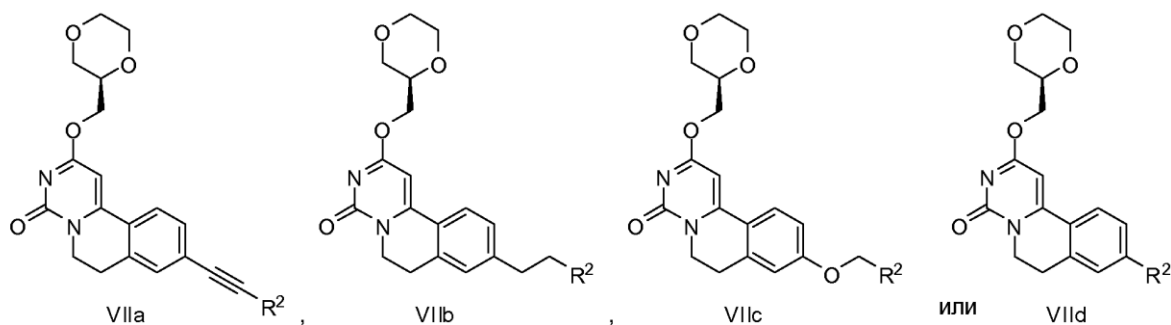


де значення R^2 описано вище.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом не відповідає формулі VIa, VIb, VIc або VIId.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі VIIa, VIIb, VIIc або VIId:

або



де значення R^2 описано вище.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Va, Vb, VIa, VIb, VIIa або VIIb, де R^2 являє собою C_{3-7} -циклоалкіл. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою циклопропіл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Va, Vb, VIa, VIb, VIIa або VIIb, де R^2 не є C_{3-7} -циклоалкілом. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 не є циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом або циклогексилом. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^2 не є циклопропілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Va, Vb, VIa, VIb, VIIa або VIIb, де R^2 являє собою C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений однією-трьома незалежно вибраними R^5 групами. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений однією R^5 групою. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил, кожний з яких заміщений однією R^5 групою. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений однією R^5 групою, де R^5 являє собою оксо або R^6 , де R^6 вибирають з OH або C_{1-6} -алкілу. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил, кожний з яких заміщений однією R^5 групою, де R^5 являє собою оксо або R^6 , де R^6 вибирають з OH і C_{1-6} -алкілу. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил, кожний з яких заміщений однією R^5 групою, де R^5 являє собою OH.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Va, Vb, VIa, VIb, VIIa або VIIb, де R^2 не є C_{3-7} -циклоалкілом, заміщеним однією-трьома незалежно вибраними R^5 групами. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 не є C_{3-7} -циклоалкілом, заміщеним однією R^5 групою. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^2 не є циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом або циклогексилом, кожний з яких заміщений однією R^5 групою. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, R^2 не є C_{3-7} -циклоалкілом, заміщеним однією R^5 групою, де R^5 являє собою оксо або R^6 , де R^6 вибирають з OH і C_{1-6} -алкілу. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 не є циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом або циклогексилом, кожний з яких заміщений однією R^5 групою, де R^5 являє собою оксо або R^6 , де R^6 вибирають з OH і C_{1-6} -алкілу. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 не є циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом або циклогексилом, кожний з яких заміщений однією R^5 групою, де R^5 являє собою OH.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Vc, Vd, VIc, VId, VIIc або VIId, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 являє собою фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, триазоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, інданіл або індазоліл.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Vc, Vd, VIc, VId, VIIc або VIId, де R^2 не є 5-10-членним гетероарилом, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 не є фуранілом, тієнілом, оксазолілом, тіазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, імідазолілом, триазолілом, піридинілом, піразинілом, піримідинілом, інданілом або індазолілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Vc, Vd, VIc, VId, VIIc або VIId, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, заміщений однією-трьома

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Vc, Vd, VIc, VIId, VIIc або VIId, де R² являє собою C₆₋₁₀арил. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R² являє собою феніл.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає 5 формулі Vc, Vd, VIc або VId, де R² не є C₆₋₁₀арилом. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R² не є фенілом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі Vc, Vd, VIc, VId, VIc або VIId, де R² являє собою C₆₋₁₀арил, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁶ групами. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R² являє собою C₆₋₁₀арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R² являє собою C₆₋₁₀арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами, де кожен R⁶ групу вибирають із галогену, CN, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси і -NHC(=O)-C₁₋₄алкілу. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, R² являє собою C₆₋₁₀арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами, де кожен R⁶ групу вибирають з -C(=O)NR⁹R¹⁰, і кожен R⁹ і R¹⁰ незалежно вибирають з H і C₁₋₄алкілу. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, R² являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R² являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами, де кожен R⁶ групу вибирають з галогену, CN, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси і -NHC(=O)-C₁₋₄алкілу. Відповідно до іншого найбільш переважного варіанта здійснення, R² являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами, де кожен R⁶ групу вибирають із -C(=O)NR⁹R¹⁰, і кожен R⁹ і R¹⁰ незалежно вибирають з H і C₁₋₄алкілу. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R² являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами, де кожен R⁶ групу вибирають з F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - і -NHC(=O)Me. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R² являє собою феніл, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами, де кожен R⁶ групу вибирають із C(=O)NH₂ і -C(=O)NHMe.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним виходом відповідає формулі $Vc, Vd, Vlc, Vld, VIIc$ або $Vlld$, де R^2 не є C_{6-10} арилом, заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R^6 групами. Відповідно до переважного варіанта здійснення, R^2 не є C_{6-10} арилом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення, R^2 не є C_{6-10} арилом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожен R^6 групу вибирають з галогену, CN , C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси і $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкілу. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, R^2 не є C_{6-10} арилом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожен R^6 групу вибирають з $-C(=O)NR^9R^{10}$, і кожен R^9 і R^{10} незалежно вибирають з H і C_{1-4} алкілу. Відповідно до іншого більш переважного варіанта здійснення, R^2 не є фенілом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами. Відповідно до найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 не є фенілом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожен R^6 групу вибирають з галогену, CN , C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси і $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкілу. Відповідно до іншого найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 не є фенілом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожен R^6 групу вибирають з $-C(=O)NR^9R^{10}$, і кожен R^9 і R^{10} незалежно вибирають з H і C_{1-4} алкілу. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 не є фенілом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожен R^6 групу вибирають з $F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, -$ і $-NHC(=O)Me$. Відповідно до додаткового найбільш переважного варіанта здійснення, R^2 не є фенілом, заміщеним однією або двома незалежно вибраними R^6 групами, де кожен R^6 групу вибирають з $C(=O)NH_2$ і $-C(=O)NHMe$.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вибирають із:

9-Алілокси-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
4-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-ілоксі]ацетонітрилу.

- 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(оксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(піридин-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5 9-(3,5-Дихлорфеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Бензофуран-2-іл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]індол-1-карбонової кислоти складного трет-бутилового ефіру,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-індол-2-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 10 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метил-3Н-імідазол-4-ілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 15 9-(5-трет-Бутил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]піридин-2-карбонової кислоти метиламіду,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-пент-1-ініл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 20 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піридин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піразин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-індол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 25 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-індазол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 3-2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензаміду,
 30 5-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-2-фторбензаміду,
 N-{3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]феніл}ацетаміду,
 9-Циклопропілетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 35 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-гідроксициклопентилетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-5-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклогекс-1-еніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 40 ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-метилпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-2-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 45 ону,
 5-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]пент-4-іннітрилу,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 50 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксифенілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 4-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-N-метилбензаміду,
 55 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2-Хлорфеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(1,5-Диметил-1Н-піразол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,

- 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1Н-піразол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-морфолін-4-ілфеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-4-фторбензаміду,
 3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-5-фторбензаміду,
 10 9-(3,3-Диметилбут-1-ініл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилізоксазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 15 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(3,6-Дигідро-2Н-піран-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]піридин-2-карбонітрилу,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2,3-Диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(3-Хлор-2-метоксипіридин-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метилпіридин-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]ізонікотинітрилу,
 9-(2,5-Диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-5'-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2,6-Диметоксипіридин-3-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 4-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]нікотинітрилу,
 9-трет-Бутоксиметил-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(5-фенілоксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(5-трет-Бутилоксазол-2-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(5-Циклопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,

- 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(5-етил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(5-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклопентилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклогексилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 10 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-гекс-1-ініл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-[3-(Бензилметиламіно)проп-1-ініл]-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-5-метилгекс-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 15 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклопропіл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 20 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-фенілбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 25 9-(3-Бензиламінопроп-1-ініл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[(фуран-2-ілметил)аміно]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 30 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1Н-піразол-4-іл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метилфуран-2-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксигекс-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 35 9-(3,5-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-пропіл-1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 40 2-[2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
 2-[2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
 45 9-(5-Циклопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-етиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-2-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 50 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклопентилоксиметил-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 55 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклопропілетиніл-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 60 ону,

- 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-імідазол-1-ілпроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2-Циклопропілетил)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5 9-Циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Алілокси-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 10 9-Алілокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-{3-[(піридин-3-ілметил)аміно]проп-1-ініл}-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 15 2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-пентил-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2-Циклопропілетил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 20 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилоксетан-3-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2,2-Диметилбутиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 25 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етилгексиламіно)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 30 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксіетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етоксіетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклопропілметокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 35 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-фторетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-метоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-етоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 40 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-фторетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2,2-Диметилпропоксиметил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклогексилоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 45 9-Циклопропілметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 50 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(4,4-Диметилпентилокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 55 9-(3-Циклопропілпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклогексиламіно-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,

- 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-Циклопентилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 10 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(Циклогексилметиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 15 9-(Циклогексилметиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[(тетрагідропіран-4-ілметил)аміно]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 20 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 25 9-(2,2-Диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 30 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-метокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 35 9-(3-Циклопропілпропокси)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 40 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[2-(1-гідроксициклопентил)етил]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-тетрагідропіран-4-ілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону.
 Згідно з одним варіантом здійснення сполуку згідно з даним винаходом вибирають із:
 45 2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[2-(1-гідроксициклопентил)етил]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-пропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 50 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-пропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 55 2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону, і
 2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону.
 Відповідно до одного варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом являє собою
 60 9-циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука згідно із даним винаходом не є 9-циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-оном.

Відповідно до одного аспекту, сполука згідно із даним винаходом не є ізотопічним варіантом.

Відповідно до одного аспекту, сполука згідно із даним винаходом знаходиться у вигляді вільної основи.

Відповідно до одного аспекту, сполука згідно із даним винаходом являє собою фармацевтично прийнятну сіль.

Відповідно до одного аспекту, сполука згідно із даним винаходом знаходиться у вигляді вільної або основи фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до одного аспекту, сполука згідно із даним винаходом являє собою сольват.

Відповідно до одного аспекту, сполука згідно із даним винаходом являє собою сольват фармацевтично прийнятної солі сполуки.

Відповідно до визначених аспектів, даний винахід стосується проліків і похідних сполуки згідно із даним винаходом, що відповідає представлений вище формулі. Проліками є похідні сполуки згідно із даним винаходом, які містять метаболічно розщеплювані групи і стають у результаті сольволізу або у фізіологічних умовах сполуками згідно із даним винаходом, які є фізіологічно активними *in vivo*. Такі приклади містять у собі без обмеження складноефірні похідні холіну і т. п., складноефірні похідні N-алкілморфоліну і т. п.

Інші похідні сполук згідно із даним винаходом мають активність і у формі кислоти, і у формі кислого похідного, але чуттєва до дії кислоти форма звичайно забезпечує переваги в плані розчинності, тканинної сумісності або уповільненого вивільнення в організмі ссавця (див., Bundgard, H. Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Проліки включають кислі похідні, добре відомі практикам у даній галузі техніки, наприклад, такі, як складні ефіри, отримані шляхом взаємодії вихідної кислоти з придатним спиртом, або аміді, отримані шляхом взаємодії вихідної кислоти з заміщеним або незаміщеним аміном, або ангідриди кислот або змішані ангідриди. Переважні проліками є прості аліфатичні або ароматичні складні ефіри, аміді й ангідриди, отримані по бічних кислотних групах сполук згідно із даним винаходом. У деяких випадках бажане одержання проліків за типом подвійного складного ефіру, такі, як складні (ацилокси)алкільні ефіри або складні ((алкоксикарбоніл)оксі)алкільні ефіри. Особливо застосовними є складні C₁-C₈алкільні, C₂-C₈алкенільні, арильні, заміщені C₇-C₁₂арильні і C₇-C₁₂арилалкільні ефіри сполук згідно із даним винаходом.

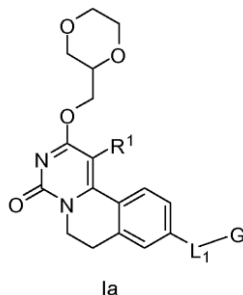
Хоча конкретно визначені для кожного варіанта здійснення групи, як правило, були перераховані вище окремо, сполука згідно із даним винаходом містить у собі сполуку, у якій декілька або кожен варіант здійснення в представлений вище формулі, а також інших представлених у даному документі формулах, вибирають з одного або декількох конкретних представників або груп, відповідно зазначених для кожного перемінного параметра. Тому мається на увазі, що даний винахід містить у собі всі комбінації таких варіантів здійснення в межах його об'єму.

Хоча конкретно визначені для кожного варіанта здійснення групи, як правило, були перераховані вище окремо, сполука згідно із даним винаходом може являти собою сполуку, для якої один або кілька перемінних параметрів (наприклад, R груп) вибирають з одного або декількох варіантів здійснення, що відповідають будь-якій(им) із перерахованої(их) вище формулі(формул). Тому мається на увазі, що даний винахід містить у собі всі комбінації перемінних параметрів з будь-якого з розкритих варіантів здійснення в межах його об'єму.

Як альтернатива, даним винаходом також передбачене виключення одного або декількох конкретно визначених перемінних параметрів з групи або варіанта здійснення або їхніх комбінацій.

Пункти винаходу

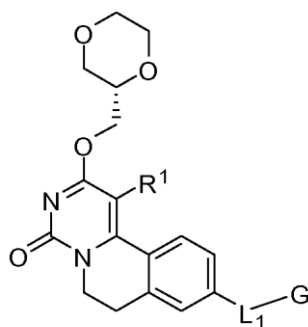
1. Сполука відповідно до формули Ia:



де
R¹ являє собою H, Me або галоген;

- L_1 відсутній або являє собою -O-, -S- або -NR^{4a}-;
 G являє собою
 R^2 ,
 -W-L₂-R² або
 5 -W-L₃-R³;
 W являє собою C₁₋₄алкілен, C₂₋₄алкенілен, що містить один подвійний зв'язок, або C₂₋₄алкінілен, що містить один потрійний зв'язок;
 L_2 відсутній або являє собою -O-;
 R^2 являє собою
 10 - H,
 - C₁₋₈алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з
 OH,
 галогену,
 CN,
 15 C₁₋₆алкокси,
 C₃₋₇циклоалкілу,
 4-6-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з S і O,
 5-6-членного гетероарилу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 20 вибраних з N, S і O, і
 фенілу,
 - C₄₋₇циклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок,
 - 5-7-членний гетероциклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок і від одного до трьох
 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,
 25 - C₃₋₇циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома незалежно вибраними R⁵
 групами,
 - 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до двох гетероатомів, незалежно
 вибраних з S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁵ групами,
 - 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 30 вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁶ групами,
 або
 - C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁶
 групами;
 L_3 являє собою -NR^{4b}-;
 35 R³ являє собою
 - C₁₋₄алкіл, заміщений
 C₆₋₁₀арилом, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами, або
 5-10-членним гетероарилом, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 40 вибраних з N, S і O, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами,
 - 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
 вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами, або
 45 - C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷
 групами;
 кожен R^{4a} і R^{4b} незалежно вибирають з H, C₁₋₄алкілу і C₃₋₇циклоалкілу;
 R⁵ являє собою оксо або R⁶;
 R⁶ являє собою
 50 - OH,
 - галоген,
 - NO₂,
 - C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з
 галогену і OH,
 55 - C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з
 галогену і OH,
 - C₃₋₇циклоалкіл,
 - -C(=O)OR⁸,
 - -C(=O)NR⁹R¹⁰,
 60 - -NHC(=O)-C₁₋₄алкіл,

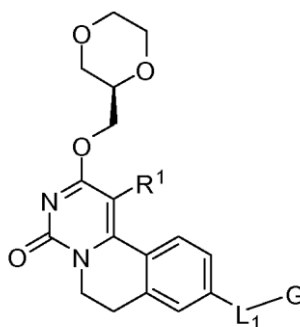
- -CN,
- феніл,
- -О-феніл,
- 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно
- 5 вибраних з N, O і S, або
- 5-6-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, необов'язково заміщений одним або декількома незалежно вибраними C₁₋₄алкілами, C₁₋₄алкокси, CN, галогенами і -C(=O)OR¹¹;
- R⁷ являє собою C₁₋₄ алкіл або галоген; і
- 10 кожну з R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з H і C₁₋₄алкілу,
- або фармацевтично прийнятна або сіль сольват, або сольват фармацевтично прийнятної солі.
- 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Ib:



Ib

де значення R¹, L₁ і G описані вище.

- 3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Ic:



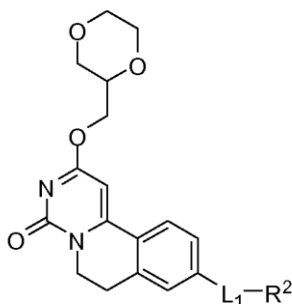
Ic

де значення R¹, L₁ і G описані вище.

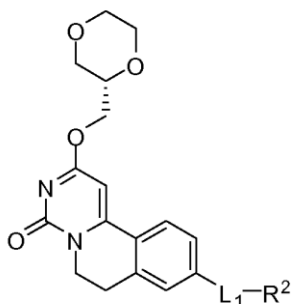
- 4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-3, де R¹ являє собою Me, F або Cl.

- 5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-3, де R¹ являє собою H.

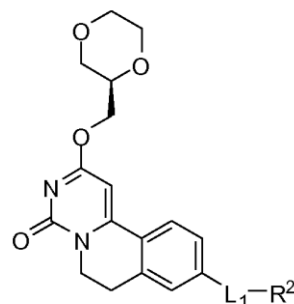
- 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1 або 2, де сполука відповідає формулі IIa, IIb або IIc:



IIa



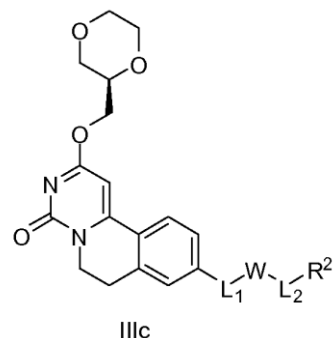
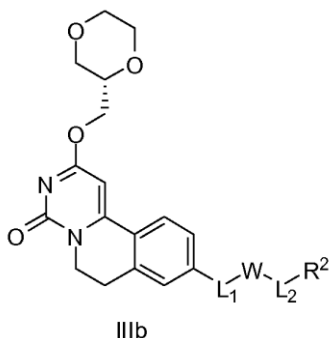
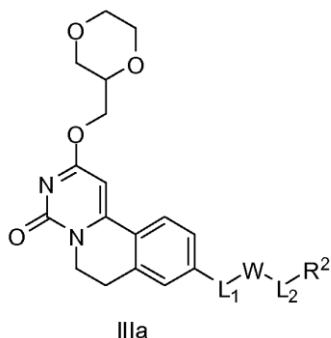
IIb



IIc

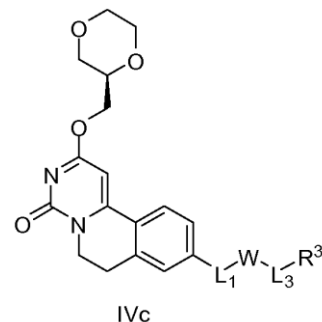
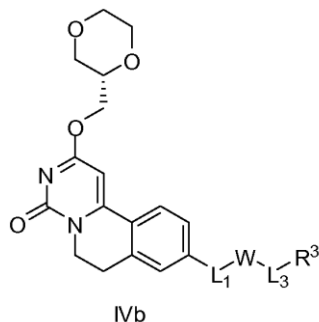
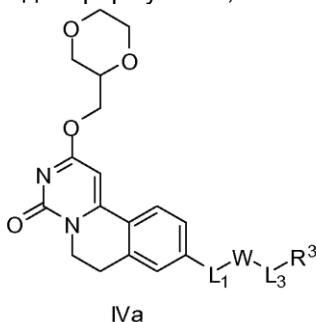
де значення L_1 і R^2 описані в пункті 1.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1 або 2, де сполука відповідає формулі IIIa, IIIb або IIIc:



5 де значення L_1 , W , L_2 і R^2 описані вище.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1 або 2, де сполука відповідає формулі IVa, IVb або IVc:



де значення L_1 , W , L_3 і R^3 описані в пункті 1.

10 9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-8, де L_1 відсутній.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-8, де L_1 являє собою -O-.

15 11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-8, де L_1 являє собою -NR^{4a}-, і R^{4a} являє собою H, Me, Et або циклопропіл.

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-8, де L_1 являє собою -NR^{4a}-, і R^{4a} являє собою H.

13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 7-11, де W являє собою C₁₋₄алкілен.

20 14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 13, де W являє собою -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(-CH₂-CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-.

15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 14, де W являє собою -CH₂-CH₂-.

25 16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 7-11, де W являє собою C₂₋₄алкенілен, що містить один подвійний зв'язок.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 16, де W являє собою -CH=CH-, -CH₂-CH=CH- або -CH=CH-CH₂.

30 18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 17, де W являє собою -CH=CH-.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 7-11, де W являє собою C₂₋₄алкінілен, що містить один потрійний зв'язок.

20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 19, де W являє собою -C≡C-, -CH₂-C≡C- або -C≡C-CH₂-.

35 21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 20, де W являє собою -C≡C-.

22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, 7 або 9-21, де L_2 являє собою -O-.

40 23. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, 7 або 9-21, де L_2 відсутній.

24. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, 7 або 9-21, де L_1 і L_2 відсутні, і W являє собою $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

25. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1-5, 7 або 9-21, де L_1 і L_2 відсутні, і W являє собою $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ або $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

5 26. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1-5, 7 або 9-21, де L_1 і L_2 відсутні, і W являє собою $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ або $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$.

27. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою H.

10 28. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою C_{1-8} алкіл.

29. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 28, де R^2 являє собою Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu або t-Bu.

15 30. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений однією групою, вибраною з OH, галогену, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу (що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O), 5-6-членного гетероарилу (що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O) і фенілу.

20 31. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu або t-Bu, кожний з яких заміщений однією групою, вибраною з OH, галогену, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу (що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O), 5-6-членного гетероарилу (що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O) і фенілу.

25 32. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 30, де R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, заміщений однією групою, вибраною з OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, циклопропілу, циклобутилу, оксетанілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піралолілу, імідазолілу, триазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу і фенілу.

33. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою C_{4-7} циклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок.

30 34. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 33, де R^2 являє собою циклогексеніл.

35. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою 5-7-членний гетероциклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок і від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S.

35 36. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 35, де R^2 являє собою дигідропіраніл.

37. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою C_{3-7} циклоалкіл.

40 38. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою C_{3-7} циклоалкіл, заміщений однією R^5 групою.

39. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 38, де R^5 являє собою оксо або R^6 , де R^6 вибирають з OH і C_{1-6} алкілу.

40. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пунктів 37, 38 або 39, де R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил.

45 41. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до двох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O.

50 42. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до двох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O, заміщений однією R^5 групою.

43. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 42, де R^5 вибирають з оксо або R^6 , де R^6 вибирають з OH і C_{1-6} алкілу.

44. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 41, 42 або 43, де R^2 являє собою оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або діоксаніл.

55 45. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O.

60 46. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами.

47. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 46, де кожну R^6 незалежно вибирають з OH, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами, C_{1-6} алкокси, -CN, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, і фенілу.

5 48. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 45, 46 або 47, де R^2 являє собою фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, триазоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, інданіл або індазоліл.

49. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою C_{6-10} арил.

10 50. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7 або 9-25, де R^2 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами.

15 51. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 50, де R^6 вибирають з галогену, CN, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, -NHC(=O)- C_{1-4} алкілу і -C(=O)NR⁹R¹⁰, де кожну R^9 і R^{10} незалежно вибирають з H і C_{1-4} алкілу.

52. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 49, 50 або 51, де R^2 являє собою феніл.

53. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 8-21, де L_3 являє собою -NR^{4b}-, і R^{4b} являє собою H, Me, Et або циклопропіл.

20 54. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 8-21, де R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом або піридилом.

55. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 8-21, де R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений фенілом або піридилом, кожний з яких заміщений Me, Et, F або Cl.

25 56. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 8-21, де R^3 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O.

30 57. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 8-21, де R^3 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами.

58. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 57, де R^7 вибирають з Me, Et, F і Cl.

35 59. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 56, 57 або 58, де R^3 являє собою піридил.

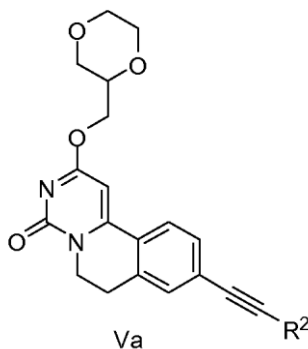
60. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 8-21, де R^3 являє собою C_{6-10} арил.

40 61. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5 або 8-21, де R^3 являє собою C_{6-10} арил, заміщений однією або декількома незалежно вибраними R^7 групами.

62. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 61, де R^7 вибирають з Me, Et, F і Cl.

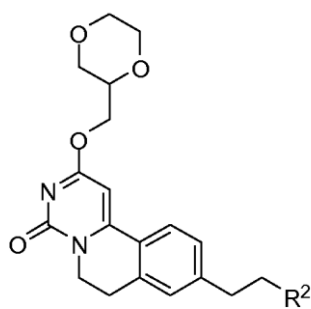
63. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 60, 61 або 62, де R^3 являє собою феніл.

45 64. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Va:



де значення R^2 описано вище.

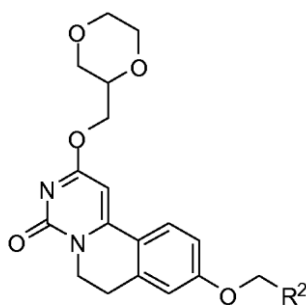
50 65. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Vb:



Vb

де значення R^2 описано вище.

66. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Vc:

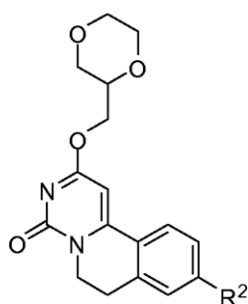


Vc

5

де значення R^2 описано вище.

67. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Vd:

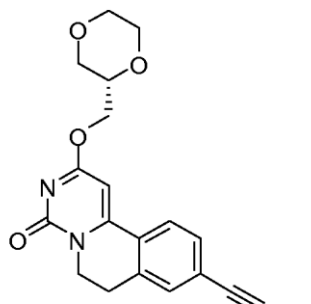


Vd

10

де значення R^2 описано вище.

68. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Vla:

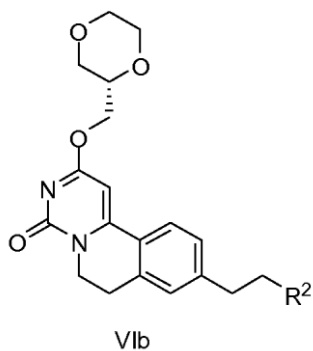


Vla

де значення R^2 описано вище.

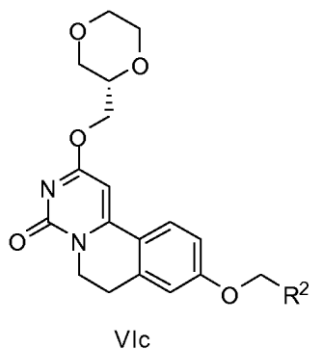
15

69. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі Vlb:



де значення R^2 описано вище.

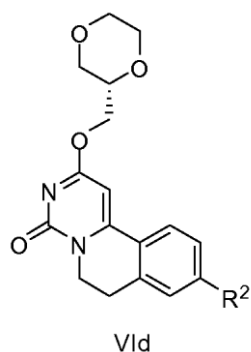
70. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі VIc:



5

де значення R^2 описано вище.

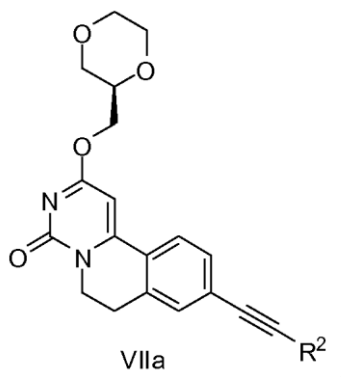
71. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі VId:



10

де значення R^2 описано вище.

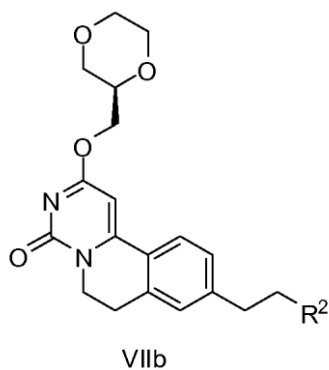
72. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі VIIa:



де значення R^2 описано вище.

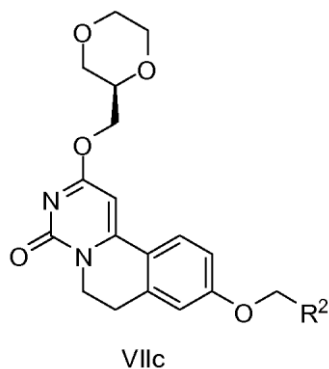
15

73. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі VIIb:



де значення R^2 описано вище.

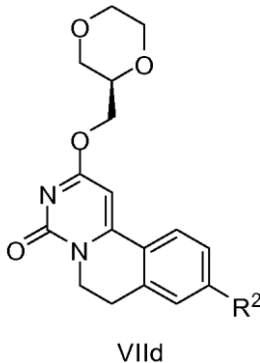
74. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі VIIc:



5

де значення R^2 описано вище.

75. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука відповідає формулі VIId:



10

де значення R^2 описано вище.

76. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 64, 65, 68, 69, 72 або 73, де R^2 являє собою C_{3-7} -циклоалкіл.

77. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 64, 65, 68, 69, 72 або 73, де R^2 являє собою C_{3-7} -циклоалкіл, заміщений однією R^5 групою.

15

78. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 77, де R^5 являє собою оксо або R^6 , де R^6 являє собою OH або C_{1-6} -алкіл.

79. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 76, 77 або 78, де R^2 являє собою циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил.

20

80. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 66, 67, 70, 71, 74 або 75, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O.

81. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 66, 67, 70, 71, 74 або 75, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, заміщений однією або двома незалежно вибраними R^6 групами.

25

82. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 81, де R^6 вибирають з OH, галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами, C_{1-}

алкокси, -CN, C₃₋₇-циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, і фенілу.

83. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 80, 81 або 82, де R² являє собою фураніл, тієніл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, триазоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, інданіл або індазоліл.

84. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 66, 67, 70, 71, 74 або 75, де R² являє собою C₆₋₁₀арил.

85. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 66, 67, 70, 71, 74 або 75, де R² являє собою C₆₋₁₀арил, заміщений однією або двома незалежно вибраними R⁶ групами.

86. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 85, де R⁶ вибирають з галогену, CN, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, -NHC(=O)-C₁₋₄алкілу і -C(=O)NR⁹R¹⁰, і кожен R⁹ і R¹⁰ незалежно вибирають з H і C₁₋₄алкілу.

87. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 84, 85 або 86, де R² являє собою феніл.

88. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука являє собою 9-циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он.

89. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де сполука не є 9-циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-оном.

Фармацевтичні композиції

При використанні як фармацевтичний препарат сполуку згідно із даним винаходом звичайно вводять у формі фармацевтичної композиції. Такі композиції можуть бути приготовлені способом, добре відомим в галузі фармацевтики, і містять, щонайменше, одну активну сполуку. Як правило, сполуку згідно із даним винаходом вводять у фармацевтично ефективній кількості. Кількість сполуки, що вводиться фактично, буде звичайно визначатися лікарем, який лікує, у світлі відповідних обставин, які включають у себе стан, що підлягає лікуванню, вибраний шлях введення, сполуку, що конкретно вводиться, вік, вагу і відповідну реакцію конкретного пацієнта, важкість симптомів пацієнта і т. п.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути введені різними шляхами, включаючи пероральний, ректальний, черезшкірний, підшкірний, внутрішньосуглобний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтраназальний і інгаляційний. Залежно від передбачуваного шляху доставки, сполуку згідно із даним винаходом переважно готують або у вигляді ін'єкційних або пероральних композицій, або у вигляді мазей, лосьйонів або пластирів для черезшкірного введення.

Композиції для перорального введення можуть приймати форму нерозфасованих рідких розчинів або суспензій, або нерозфасованих порошків. Однак найчастіше такі композиції представлені у стандартних лікарських формах для полегшення точного дозування. Термін "стандартні лікарські форми" стосується фізично дискретних одиниць, що підходять як одиничні дозування для суб'єктів-людей і інших ссавців, причому кожна одиниця містить визначену кількість активної речовини, розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, разом із придатним фармацевтичним наповнювачем, основою або носієм. Типові стандартні лікарські форми містять у собі ампули або шприци, попередньо заповнені відміряною кількістю рідких композицій, або пігулки, таблетки, капсули і т. п. у випадку твердих композицій. У таких композиціях сполука згідно із даним винаходом звичайно є менш ніж одним компонентом (приблизно від 0,1 приблизно до 50 % за вагою або переважно приблизно від 1 приблизно до 40 % за вагою), а залишок являє собою різні основи або носії і допоміжні засоби, що сприяють формуванню бажаної дозованої форми.

Рідкі форми, які підходять для перорального введення, можуть містити в собі придатну водну або неводну основу з буферами, засобами, що сприяють суспендуванню і диспергуванню, барвниками, смакоароматизаторами і т. п. Тверді форми можуть включати, наприклад, будь-який із наступних інгредієнтів або сполуки, подібні за природою: зв'язувальну речовину, таку, як мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; наповнювач, такий, як крохмаль або лактоза; розпушувач, такий, як альгінова кислота, Примогель або кукурудзяний крохмаль; мастило, таке, як стеарат магнію; глідант, такий, як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, такий, як сахароза або сахарин; або смакоароматизатор, такий, як перцева м'ята, метилсаліцилат або апельсиновий смакоароматизатор.

Ін'єкційні композиції звичайно містять як основу ін'єкційний стерильний сольовий розчин або фосфатний буферний сольовий розчин або інші ін'єкційні носії, відомі в даній галузі техніки. Відповідно до вищесказаного, активна сполука в таких композиціях звичайно є менш ніж одним

компонентом, що звичайно становить приблизно від 0,05 до 10 % за вагою, а залишок являє собою ін'єкційний носій і т. п.

Черезшкірні композиції звичайно готують у вигляді місцевої мазі або крему, які містять активний(і) інгредієнт(и), як правило, у кількості, що варіює приблизно від 0,01 приблизно до 20 % за вагою, переважно приблизно від 0,1 приблизно до 20 % за вагою, переважно приблизно від 0,1 приблизно до 10 % за вагою, і більш переважно приблизно від 0,5 приблизно до 15 % за вагою. Якщо композиція приготовлена у вигляді мазі, то активний інгредієнт звичайно сполучають або з парафіноюю, або з водорозчинною основою для мазі. Як альтернатива, активні інгредієнти можуть бути приготовлені у вигляді крему, наприклад, з основою для крему типу "масло у воді". Такі черезшкірні лікарські форми добре відомі в даній галузі техніки і звичайно містять додаткові інгредієнти для посилення черезшкірного проникнення і стабільності активних інгредієнтів або лікарської форми. Усі такі відомі черезшкірні лікарські форми й інгредієнти підпадають під об'єм даного винаходу.

Сполука згідно із даним винаходом може бути також уведена за допомогою черезшкірного пристрою. Відповідно, черезшкірне введення може бути здійснене з використанням пластиру, виконаного за типом резервуара або пористої мембрани, або варіанта твердого матриксу.

Вищеописані компоненти для тих, що перорально вводяться, ін'єкційних або тих, що вводяться місцево, композицій є лише типовими. Інші речовини, а також методики обробки і т. п., викладені в розділі 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, що включений у даний документ за допомогою посилання.

Сполука згідно із даним винаходом може бути також введена у формах з уповільненим вивільненням або за допомогою систем доставки ліків із уповільненим вивільненням. Опис типових речовин з уповільненим вивільненням наведений в Remington's Pharmaceutical Sciences.

Наступні приклади лікарських форм ілюструють типові фармацевтичні композиції, які можуть бути приготовлені відповідно до даного винаходу. Проте, даний винахід не обмежується наступними фармацевтичними композиціями.

Лікарська форма 1 - таблетки

Сполуку згідно із даним винаходом змішують у вигляді сухого порошку із сухою желатиноюю зв'язувальною речовиною в приблизному ваговому співвідношенні 1/2. Як мастило додають невелику кількість стеарату магнію. Цю суміш формують у 240-270 мг таблетки (80-90 мг активної амідної сполуки на таблетку) у таблетковому пресі.

Лікарська форма 2 - капсули

Сполуку згідно із даним винаходом змішують у вигляді сухого порошку з розріджувачем-крохмалем у приблизному ваговому співвідношенні 1/1. Цією сумішшю заповнюють 250-мг капсули (125 мг активної амідної сполуки на капсулу).

Лікарська форма 3 - рідина

Сполуку згідно із даним винаходом (125 мг) змішують із сахарозою (1,75 г) і ксантановою камеддю (4 мг), кінцеву суміш перемішують, пропускають через сито № 10 U.S., а потім змішують з попередньо приготовленим водним розчином мікрокристалічної целюлози і карбоксиметилцелюлози натрію (11/89, 50 мг). Бензоат натрію (10 мг), смакоароматизатор і барвник розбавляють водою і додають при перемішуванні. Потім при перемішуванні додають достатню кількість води. Потім додають кількість води, достатню для одержання загального об'єму 5 мл.

Лікарська форма 4 - таблетки

Сполуку згідно із даним винаходом змішують у вигляді сухого порошку із сухою желатиноюю зв'язувальною речовиною в приблизному ваговому співвідношенні 1/2. Як мастило додають невелику кількість стеарату магнію. Цю суміш формують у 450-900 мг таблетки (150-3000 мг активної амідної сполуки на таблетку) у таблетковому пресі.

Лікарська форма 5 - ін'єкційна форма

Сполуку згідно із даним винаходом розчиняють або суспендують у забуференому стерильному сольовому ін'єкційному водному середовищі до концентрації приблизно 5 мг/мл.

Лікарська форма 6 - місцева

Стеариловий спирт (250 г) і білий парафін (250 г) розріджують при температурі приблизно 75°C і потім додають суміш сполуки згідно із даним винаходом (50 г), метилпарабену (0,25 г), пропілпарабену (0,15 г), лаурилсульфату натрію (10 г) і пропіленгліколю (120 г), розчинених у воді (приблизно 370 г), і перемішують кінцеву суміш до її отвердіння.

Способи лікування

Сполука згідно із даним винаходом може бути використана як терапевтичний засіб для лікування у ссавців станів, які причинно пов'язані або обумовлені аберантною активністю GPR84 і/або аберантною експресією GPR84 і/або аберантним розподілом GPR84.

Відповідно, сполука і фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом знаходять застосування як терапевтичні засоби для профілактики і/або лікування запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи в ссавців, включаючи людей.

Відповідно, згідно з одним аспектом, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання як лікарського засобу.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання при виробництві лікарського засобу.

Згідно з ще одним аспектом, даний винахід стосується способу лікування ссавця, який страждає на або підданий ризику розвитку захворювання, розкритого в даному документі. Відповідно до конкретного аспекту, даний винахід стосується способу лікування ссавця, який страждає на або підданий ризику розвитку запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи в ссавців, включаючи людей.

Відповідно до одного аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання як лікарського засобу для профілактики і/або лікування запальних станів. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, запальний стан вибирають із запального захворювання кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF).

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання при виробництві лікарського засобу для профілактики і/або лікування запальних станів. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, запальний стан вибирають із запального захворювання кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF).

Відповідно до додаткових аспектів способу лікування, даний винахід стосується способів лікування і/або профілактики ссавця, сприйнятливо до розвитку або такого, що страждає від запальних станів, причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або однієї або декількох з фармацевтичних композицій, описаних у даному документі. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, запальний стан вибирають із запального захворювання кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF).

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується способу лікування ссавця, що страждає від або підданий ризику розвитку захворювання, вибраного із запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника (IBD), ревматоїдного артриту, васкуліту, захворювань легень (наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD) і інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF))), нейрозапальних станів, інфекційних захворювань, аутоімунних захворювань, ендокринних і/або метаболічних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи.

Відповідно до одного аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання як лікарського засобу для профілактики і/або лікування нейрозапальних станів, синдрому Гійєна-Барре (GBS), розсіяного склерозу, дегенерації аксонів, аутоімунного енцефаломієліту.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для

використання при виробництві лікарського засобу для профілактики і/або лікування нейрозапальних станів, синдрому Гійєна-Барре (GBS), розсіяного склерозу, дегенерації аксонів, аутоімунного енцефаломієліту.

Відповідно до додаткових аспектів способу лікування, даний винахід стосується способів лікування і/або профілактики ссавця, сприйнятливо до розвитку або такого, що страждає від нейрозапальних станів, синдрому Гійєна-Барре (GBS), розсіяного склерозу, дегенерації аксонів, аутоімунного енцефаломієліту, причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або однієї або декількох з фармацевтичних композицій, описаних у даному документі.

Відповідно до одного аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання як лікарського засобу для профілактики і/або лікування інфекційного захворювання. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, інфекційні захворювання вибирають із сепсису, септицемії, ендотоксемії, синдрому системної запальної реакції (SIRS), гастриту, ентериту, ентероколіту, туберкульозу й інших інфекцій за участю, наприклад, штамів *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* або ентеробактерій.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання при виробництві лікарського засобу для профілактики і/або лікування інфекційного захворювання. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, інфекційні захворювання вибирають із сепсису, септицемії, ендотоксемії, синдрому системної запальної реакції (SIRS), гастриту, ентериту, ентероколіту, туберкульозу й інших інфекцій за участю, наприклад, штамів *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* або ентеробактерій.

Відповідно до додаткових аспектів способу лікування, даний винахід стосується способів лікування і/або профілактики ссавця, сприйнятливо до розвитку або такого, що страждає від інфекційного захворювання, причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або однієї або декількох з фармацевтичних композицій, описаних у даному документі. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, інфекційні захворювання вибирають із сепсису, септицемії, ендотоксемії, синдрому системної запальної реакції (SIRS), гастриту, ентериту, ентероколіту, туберкульозу й інших інфекцій за участю, наприклад, штамів *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* або ентеробактерій.

Відповідно до одного аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання як лікарського засобу для профілактики і/або лікування аутоімунних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, аутоімунні захворювання і/або захворювання з порушенням функцій клітин імунної системи вибирають з COPD, бронхіальної астми, псоріазу, системного червоного вовчака, цукрового діабету I типу, васкуліту і запального захворювання кишечника.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання при виробництві лікарського засобу для профілактики і/або лікування аутоімунних захворювань, і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, аутоімунні захворювання і/або захворювання з порушенням функцій клітин імунної системи вибирають з COPD, бронхіальної астми, псоріазу, системного червоного вовчака, цукрового діабету I типу, васкуліту і запального захворювання кишечника.

Відповідно до додаткових аспектів способу лікування, даний винахід стосується способів лікування і/або профілактики ссавця, сприйнятливо до розвитку або такого, що страждає від аутоімунних захворювань і/або захворювань із порушенням функцій клітин імунної системи, причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або однієї або декількох з фармацевтичних композицій, описаних у даному документі. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, аутоімунні захворювання і/або захворювання з порушенням функцій клітин імунної системи вибирають із COPD, бронхіальної астми, псоріазу, системного червоного вовчака, цукрового діабету I типу, васкуліту і запального захворювання кишечника.

Відповідно до одного аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання як лікарського засобу для профілактики і/або лікування ендокринних і/або метаболічних захворювань. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, ендокринні і/або метаболічні захворювання вибирають із гіпотиреозу, вродженої гіперплазії надниркової залози, захворювань паразитовидної залози, цукрового діабету, захворювань надниркової залози (включаючи, синдром Кушинга і хворобу Адисона), дисфункції яєчників (включаючи синдром

полікістозу яєчників), муковісцидозу, фенілкетонурії (PKU), діабету, гіперліпідемії, подагри і рахіту.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно із даним винаходом, для використання при виробництві лікарського засобу для профілактики і/або лікування ендокринних і/або метаболічних захворювань. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, ендокринні і/або метаболічні захворювання вибирають із гіпотиреозу, вродженої гіперплазії надниркової залози, захворювань парашитовидної залози, цукрового діабету, захворювань надниркової залози (включаючи, синдром Кушинга і хворобу Адисона), дисфункції яєчників (включаючи синдром полікістозу яєчників), муковісцидозу, фенілкетонурії (PKU), діабету, гіперліпідемії, подагри і рахіту.

Відповідно до додаткових аспектів способу лікування, даний винахід стосується способів лікування і/або профілактики ссавця, сприйнятливо до розвитку або такого, що страждає від ендокринних і/або метаболічних захворювань, причому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або однієї або декількох з фармацевтичних композицій, описаних у даному документі. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, ендокринні і/або метаболічні захворювання вибирають із гіпотиреозу, вродженої гіперплазії надниркової залози, захворювань парашитовидної залози, цукрового діабету, захворювань надниркової залози (включаючи, синдром Кушинга і хворобу Адисона), дисфункції яєчників (включаючи синдром полікістозу яєчників), муковісцидозу, фенілкетонурії (PKU), діабету, гіперліпідемії, подагри і рахіту.

Як додатковий аспект даного винаходу, представлена сполука згідно із даним винаходом для використання як лікарського засобу, особливо для лікування або профілактики згаданих вище станів і захворювань. У даному документі також представлено використання сполуки згідно із даним винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики одного зі згаданих вище станів і захворювань.

Конкретна схема лікування відповідно до способу згідно із даним винаходом включає введення суб'єкту, що страждає від запального стану, ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом протягом періоду часу, достатнього для зниження рівня запалення в суб'єкта і, переважно, припинення процесів, відповідальних за згадане запалення. Конкретний варіант здійснення такого способу включає введення ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом суб'єкту, що страждає від або сприйнятливий до розвитку запального стану, протягом періоду часу, достатнього для зниження або запобігання, відповідно, запалення в згаданого пацієнта, і, переважно, припинення процесу, відповідального за згадане запалення.

Рівні ін'єктованої дози варіюють приблизно від 0,1 мг/кг/година приблизно до 10 мг/кг/година, усі протягом приблизно від 1 приблизно до 120 годин, особливо, протягом від 24 до 96 годин. Для досягнення стійкого стану також може бути введений болюс переднавантаження приблизно від 0,1 мг/кг приблизно до 10 мг/кг або більше. Передбачається, що максимальна сумарна доза не буде перевищувати приблизно 2 г/доба для пацієнта-людини з масою від 40 до 80 кг.

Черезшкірні дози, як правило, вибирають для забезпечення рівнів у крові, аналогічних або більш низьких, ніж рівні, яких досягають при використанні ін'єктованих доз.

У випадку використання для попередження виникнення стану пацієнту з ризиком розвитку такого стану будуть вводити сполуку згідно із даним винаходом, звичайно за рекомендацією або під контролем лікаря, що лікує, відповідно до рівнів дозування, описаних вище. Пацієнти з ризиком розвитку конкретного стану звичайно включають у себе пацієнтів із сімейною історією такого стану, або пацієнтів, які за допомогою генетичного тестування або скринінгу були визначені як особливо сприйнятливі до розвитку такого стану.

Сполука згідно із даним винаходом може бути введена як єдиний активний засіб, або вона може бути введена в поєднанні з іншими терапевтичними засобами, включаючи інші сполуки, які демонструють таку ж або подібну терапевтичну активність, і які визначені як безпечні і ефективні для такого комбінованого введення. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, спільне введення двох (або декількох) засобів дозволяє істотно знизити дози кожного засобу, що підлягає використанню, знижуючи тим самим побічні ефекти, що спостерігаються.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики запального стану; конкретні засоби включають без обмеження імунорегуляторні засоби, наприклад, азатіоприн, кортикостероїди (наприклад, преднізолон або дексаметазон), циклофосфамід, циклоспорин А, такролімус, мікофенолят мофетил, муромонаб-CD3 (OKT3, наприклад, ортоколон®), ATG, аспірин, ацетамінофен, ібупрофен, напроксен і піроксикам.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики артриту (наприклад, ревматоїдного артриту); конкретні засоби включають без обмеження анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби (NSAIDs), стероїди, синтетичні DMARDS (наприклад, без обмеження, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, ауранофін, ауротіомалат натрію, пеніциламін, хлорохін, гідроксихлорохін, азатіоприн і циклоспорин) і біологічні DMARDS (наприклад, без обмеження, інфліксимаб, етанерцепт, адаліумаб, ритуксимаб, голіумаб, цертолізумаб пегол, тоцилізумаб, блокатори інтерлейкіну 1 і абатацепт).

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики аутоімунних захворювань; конкретні засоби включають без обмеження: глюкокортикоїди, цитостатичні засоби (наприклад, аналоги пурину), алкілувальні засоби (наприклад, азотисті іприти (циклофосфамід), нітрозосечовини, сполуки платини й ін.), антиметаболіти (наприклад, метотрексат, азатіоприн і меркаптопурин), цитотоксичні антибіотики (наприклад, дактиноміцинові антрацикліни, мітоміцин С, блеоміцин і мітраміцин), антитіла (наприклад, анти-CD20, анти-CD25 або анти-CD3 (ОТКЗ) моноклональні антитіла, атгам® і тимоглобулін®), циклоспорин, такролімус, рапаміцин (сиролімус), інтерферони (наприклад, IFN-β), TNF-зв'язувальні білки (наприклад, інфліксимаб (ремікейд™), етанерцепт (енбрел™) або адаліумаб (хуміра™)), мікофенолят, фінголімод і міріоцин.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики інфекційних захворювань; конкретні засоби включають без обмеження антибіотики. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики інфекцій будь-якого органа людського організму; конкретні засоби включають, без обмеження: аміноглікозиди, ансаміцини, карбацефем, карбапенеми, цефалоспорины, глікопептиди, лінкозаміди, макроліди, монобактами, нітрофурані, пеніциліни, поліпептиди, хінолони, сульфонаміди, тетрацикліни, антимікобактеріальні засоби, а також хлорамфенікол, фосфоміцин, лінезолід, метронідазол, мупіроцин, рифаміцин, тіамфенікол і тинідазол.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики васкуліту, конкретні засоби включають, без обмеження, стероїди (наприклад, преднізон, преднізолон), циклофосфамід і, у відповідних випадках шкірних інфекцій, антибіотики (наприклад, цефалексин).

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики IPF, конкретні засоби включають, без обмеження, пірфенідон і бозентан.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики бронхіальної астми і/або риніту і/або COPD; конкретні засоби включають без обмеження: агоністи β₂-адренорецепторів (наприклад, сальбутамол, левалбутерол, тербуталін і бітолтерол), епінефрин (інгаляційний або таблетки), антихолінергічні засоби (наприклад, бромід іпратропію), глюкокортикоїди (пероральні або інгаляційні), β₂-агоністи пролонгованої дії (наприклад, салметерол, формотерол, бамбутерол і пероральний альбутерол з уповільненим вивільненням), сполучення інгаляційних стероїдів і бронходилататорів пролонгованої дії (наприклад, флутиказон/салметерол, будесонід/формотерол), антагоністи й інгібітори синтезу лейкотрієнів (наприклад, монтелукаст, зафірлукаст і зилейтон), інгібітори вивільнення медіатора (наприклад, кромоглікат і кетотифен), інгібітори фосфодієстерази-4 (наприклад, Рофлуміласт), біологічні регулятори IgE відповіді (наприклад, омалізумаб), антигістаміни (наприклад, цетеризин, цинаризин, фексофенадин) і вазоконстриктори (наприклад, оксиметазолін, ксилометазолін, нафазолін і трамазолін).

Крім того, сполука згідно із даним винаходом може бути введена в поєднанні з екстремними видами терапії бронхіальної астми і/або COPD, причому такі види терапії включають уведення кисню або геліоксу, розпилюваного сальбутамолу або тербуталіну (необов'язково в поєднанні з антихолінергічним засобом (наприклад, іпратропієм)), системних стероїдів (пероральних або внутрішньовенних, наприклад, преднізону, преднізолону, метилпреднізолону, дексаметазону або гідрокортизону), внутрішньовенного сальбутамолу, неспецифічних бета-агоністів, ін'єкційних або інгаляційних (наприклад, епінефрину, ізоетарину, ізопротеренолу, метапротеренолу), антихолінергічних засобів (внутрішньовенних або розпилюваних, наприклад, глікопіроляту, атоприну, іпратропію), метилксантинів (теофіліну, амінофіліну, баміфіліну), інгаляційних анестетиків, які мають бронходилатуючий ефект (наприклад, ізофлурану, галотану, енфлурану), кетаміну і внутрішньовенного сульфату магнію.

Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуку згідно із даним винаходом вводять разом з іншим терапевтичним засобом для лікування і/або профілактики запального захворювання кишечника (IBD); конкретні засоби включають, без обмеження: глюкокортикоїди (наприклад, преднізон, будесонід), синтетичні імуномодулючі засоби, що модифікують захворювання (наприклад, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, месалазін, азатіоприн, 6-меркаптопурин і циклоспорин) і біологічні імуномодулючі засоби, що модифікують захворювання (інфліксимаб, адаліумаб, ритуксимаб і абатацепт).

Будь-які способи доставки пацієнту двох або декількох терапевтичних засобів як частини тієї ж схеми лікування, очевидні фахівцю в даній галузі техніки, включають за допомогою спільного введення. Хоча два або кілька засобів можуть бути введені одночасно в одній лікарській формі, це не є обов'язковим. Такі засоби можуть бути введені в різних лікарських формах у різний час.

Загальні методики синтезу

Загальна інформація

Сполука згідно із даним винаходом може бути отримана з легкодоступних вихідних речовин із використанням наступних загальних способів і методик. Варто розуміти, що в тому випадку, коли звичайні або переважні технологічні умови (тобто, значення температури реакцій, тривалість реакцій, молярні співвідношення реагентів, розчинники, величини тиску, і т. д.) є заданими, то також можуть бути використані інші технологічні умови, якщо не зазначене інше. Оптимальні умови реакції можуть варіювати залежно від конкретно використовуваних реагентів або розчинника, але такі умови можуть бути визначені фахівцем у даній галузі техніки за допомогою стандартних алгоритмів оптимізації.

Крім того, фахівцям у даній галузі техніки буде очевидно, що для захисту певних функціональних груп від участі в небажаних реакціях можуть знадобитися традиційно використовувані захисні групи. Вибір придатної захисної групи для конкретної функціональної групи, а також умови, що підходять для введення і зняття захисної групи, добре відомі з рівня техніки. Наприклад, численні захисні групи і процеси їх введення і видалення описані в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition edition (2006), і в представлених у ньому посиланнях.

Наступні способи представлені детально стосовно одержання типового 6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону, який був представлений у списку, наведеному вище в даному документі. Сполука згідно із даним винаходом може бути отримана з відомих або комерційно доступних вихідних речовин і реагентів фахівцем у галузі органічного синтезу.

Якщо не зазначене інше, то всі реагенти належали до комерційної категорії і використовувалися в стані постачання, без додаткового очищення. У реакціях, проведених в атмосфері інертного газу, використовували комерційно доступні безводні розчинники. Якщо не зазначене інше, то у всіх інших випадках використовували чисті для аналізу розчинники. Колонкову хроматографію проводили на стандартному силікагелі (30-70 мкм). Тонкошарову хроматографію проводили з використанням попередньо покритих силікагелем 60 F-254 пластин (товщина - 0,25 мм). Спектри ^1H -ЯМР реєстрували на ЯМР-спектрометрі Bruker Advance 400 (400 МГц) або на ЯМР-спектрометрі Bruker Advance 300 (300 МГц). Величини хімічного зсуву (δ) для спектрів ^1H -ЯМР представляли в мільйонних частках (м. ч.) відносно тетраметилсилану (δ 0,00) або відповідного піка залишкового розчинника як внутрішнього стандарту. Мультиплетність представляли як синглет (с), дублет (д), дублет дублетів (дд), триплет (т), квартет (кв), мультиплет (м) і уширений (ушир.). Мас-спектри з іонізацією електророзпиленням одержували або на LC/MS-системі Waters, або на LC/MSD-системі Agilent 1100 Series. Для аналітичної LCMS використовували колонки: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, внутр. діаметр 2,1 мм \times довжина 50 мм, або Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, внутр. діаметр 2,1 мм \times довжина 30 мм, або Waters XBridge C18 3,5 мкм, внутр. діаметр 2,1 мм \times довжина 50 мм. В усіх способах використовували градієнти MeCN/H₂O. MeCN і H₂O містили 0,1 % мурашину кислоти або NH₃ (10 mM). Для препаративної LCMS використовували колонку Waters XBridge Prep C18 5 мкм ODB, внутр. діаметр 30 мм \times довжина 100 мм. В усіх способах використовували градієнти MeOH/H₂O або MeCN/H₂O. MeOH, MeCN і H₂O містили 0,1 % мурашину кислоти або 0,1 % діетиламін. Для аналітичної хіральної LC використовували колонку Chiralpak IA 5 мкм, 250 \times 4,6 мм. Нагрівання мікрохвилями проводили в реакторі Biotage Initiator.

Листок скорочень, використаних у розділі "Експериментальна частина":

мкл	мікролітр
AcOH	оцтова кислота
водн.	водний
ATP	аденозин-5'-трифосфат
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
шир. с	уширений синглет
розрах.	розрахункове значення
кат.	каталітична кількість
д	дублет
дд	дублет дублетів
DCC	N, N'-дициклогексилкарбодіїмід
DCE	1,2-дихлоетан
DCM	дихлорметан
DIAD	діізопропілазодикарбоксилат
DIPEA	N, N'-діізопропілетиламін
DMAP	4-диметиламінопіридин
DME	диметоксіетан
DMF	N, N'-диметилформамід
DMSO (ДМСО)	диметилсульфоксид
DPBS	сольовий розчин, забуферений фосфатом Дульбекко
DPPF	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EtOAc	етилацетат
Et ₂ O	діетиловий ефір
екв.	еквівалент
г	грам
GTPγS	гуанозин-5'-O-[гамма-тіо]трифосфат
год.	година
Н	гептан
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
iPrOH	ізопропанол
iPr ₂ O	діізопропіловий ефір
KHMDS	гексаметилдисилазан калію
LCMS	рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
л	літр
м	мультиплет
MeOH	метанол
MeCN	ацетонітрил
MeI	метилйодид
MEK	метилетиловий кетон
мг	міліграм
хв.	хвилина
мл	мілілітр
ммоль	мілімоль
MS	мас-спектрометрія
MW	молекулярна маса
MW (розрах.)	розрахункова молекулярна маса
MW (отриман.)	отримана молекулярна маса
NADP	нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
NEAA	замінна амінокислота

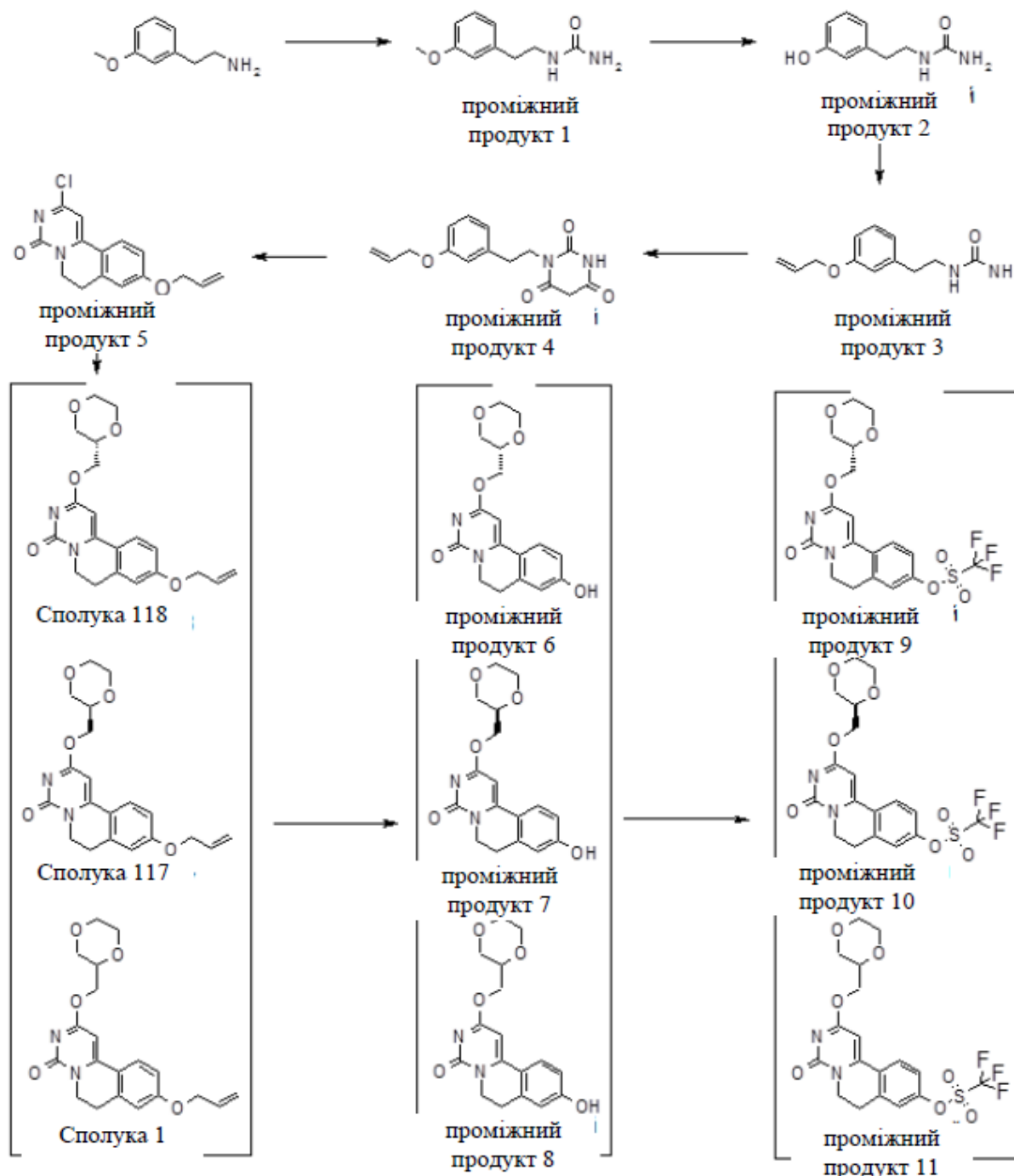
Продовження таблиці

NMP	N-метил-2-піролідон
NMR (ЯМР)	ядерний магнітний резонанс
отриман.	отримане значення
Pd(OAc) ₂	ацетат паладію(II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)
Pd/C	паладоване вугілля 10 %
м. ч.	мільйонна частка
кв	квадруплет
об./хв.	обертів на хвилину
к. т.	кімнатна температура
Rt	час утримання
RuPhos	2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл
с	синглет
SM	вихідна речовина
spA	сцинтиляційний аналіз зближення
SPE	твердофазна екстракція
STAB	триацетоксиборгідрид натрію
т	триплет
TBAF	фторид тетра-н-бутиламонію
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія

Загальний спосіб синтезу

Проміжні продукти

- 5 Проміжні продукти для одержання сполук згідно із даним винаходом можуть бути отримані відповідно до наступних схем.



Проміжний продукт 1: [2-(3-метоксифеніл)етил]сечовина

Розчин 3-метоксифенетиламіну (100 г, 661,3 ммоль, 1 екв.), сечовини (157,3 г, 2619,0 ммоль, 4 екв.), AcOH (36 мл) і водн. HCl (12 мл) у H₂O (800 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 діб. Реакційну суміш охолоджували до к. т., тверду речовину відфільтровували, промивали водою і сушили з одержанням проміжного продукту 1.

¹H, CDCl₃) δ (м. ч.): 7,24 (1H, т), 6,82-6,77 (3H, м), 5,10 (1H, шир. с), 4,52 (2H, шир.), 3,81 (1H, с), 3,42 (2H, шир. т), 2,80 (2H, т).

Проміжний продукт 2: [2-(3-гідроксифеніл)етил]сечовина

Розчин проміжного продукту 1 (72 г, 370,7 ммоль) у концентрованій HBr (500 мл) нагрівали протягом ночі зі зворотним холодильником. Реакційну суміш доводили до лужних значень pH додаванням NaHCO₃ і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували в умовах вакууму з одержанням проміжного продукту 2.

¹H, MeOD-d₄) δ (м. ч.): 7,15 (1H, т), 6,76-6,68 (3H, м), 3,40-3,36 (2H, т), 2,77-2,74 (2H, т).

Проміжний продукт 3: [2-(3-алілоксифеніл)етил]сечовина

До розчину проміжного продукту 2 (45 г, 249,7 ммоль, 1 екв.) і K_2CO_3 (103,5 г, 749,1 ммоль, 3 екв.) у безводному DMF (300 мл) в атмосфері азоту додавали алілбромід (50,5 мл, 499,4 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 діб, а потім досуха випарювали DMF. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим Na_2CO_3 , насиченим сольовим розчином,

сушили над $MgSO_4$ і концентрували в умовах вакууму з одержанням проміжного продукту 3.

$(^1H, MeOD-d_4)$ δ (м. ч.): 7,24 (1H, т), 6,87-6,81 (3H, м), 6,16-6,06 (1H, м), 5,45 (1H, дд), 5,29 (1H, дд), 4,59-4,57 (2H, м), 3,38 (2H, т), 2,80 (2H, т).

Проміжний продукт 4: 1-[2-(3-алілоксибеніл)етил]піримідин-2,4,6-трион

Натрій (20,06 г, 872 ммоль, 1 екв.) розчиняли в EtOH (1,4 л). Додавали діетилмалонат (132,4 мл, 872 ммоль, 1 екв.) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 1 год. Додавали проміжний продукт 3 (96 г, 436 ммоль, 0,5 екв.) у EtOH (300 мл) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т., додавали 1н водн. HCl, осад фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням проміжного продукту 4.

$(^1H, CDCl_3)$ δ (м. ч.): 8,40 (1H, шир. с), 7,25 (1H, т), 6,88-6,82 (3H, м), 6,14-6,04 (1H, м), 5,45 (1H, дд), 5,32 (1H, дд), 4,58-4,56 (2H, м), 4,13 (2H, т), 3,64 (2H, с), 2,92 (2H, т).

MW (розрах.): 288,3; MW (отриман.): 289,3 (M+1).

Проміжний продукт 5: 9-алілокси-2-хлор-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

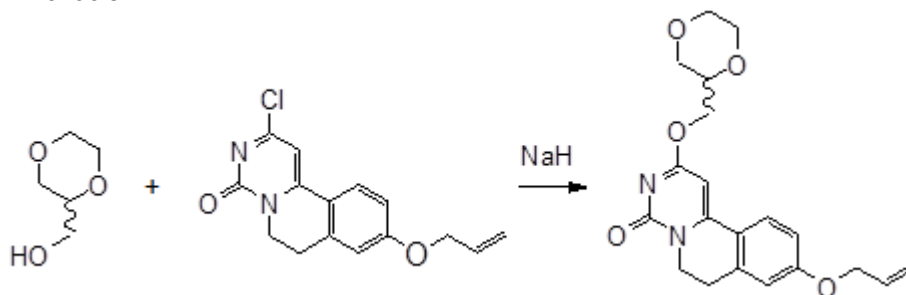
Розчин проміжного продукту 4 (20 г, 69,4 ммоль, 1 екв.) у $POCl_3$ (150 мл) перемішували при 50°C протягом 3 діб. В умовах вакууму випарювали $POCl_3$, залишок розчиняли в DCM і гасили додаванням насиченого $NaHCO_3$. Органічний шар промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували з одержанням продукту 5.

$(^1H, CDCl_3)$ δ (м. ч.): 7,71 (2H, д), 6,97 (1H, дд), 6,86 (1H, д), 6,71 (1H, с), 6,13-6,04 (1H, м), 5,47 (1H, дд), 5,36 (1H, дд), 4,67-4,65 (2H, м), 4,27 (2H, т), 3,05 (2H, т).

MW (розрах.): 288,7; MW (отриман.): 289,3 (M+1).

Загальні способи

Загальний спосіб А:



До розчину NaH (2 екв., 60 % у мінеральному маслі) у безводному DCM при 0°C додавали 2-гідроксиметил[1,4]діоксан (2 екв.) з відповідною хіральністю, через 15 хв. при 0°C додавали проміжний продукт 5 (1 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. до завершення реакції. До реакційної суміші додавали насичений NH_4Cl , органічний шар промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Цільовий продукт очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі.

2-Гідроксиметил[1,4]діоксан, (R)-2-гідроксиметил[1,4]діоксан і (S)-2-гідроксиметил[1,4]діоксан є комерційно доступними або можуть бути легко отримані [Young Kim et al.; Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2667-2679].

Типовий синтез відповідно до загального способу А:

Сполука 118: 9-алілокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

Розчин (R)-2-гідроксиметил[1,4]діоксану (56,6 г, 479 ммоль, 2 екв.) і NaH (19,9 г, 479 ммоль, 2 екв., 60 % у мінеральному маслі) у безводному DCM (300 мл) перемішували протягом 30 хв. при 0°C. При 0°C додавали розчин проміжного продукту 5 (69,2 г, 240 ммоль, 1 екв.) у безводному DCM (700 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Додавали насичений NH_4Cl , органічний шар промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і упарювали досуха. Неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/DCM) з одержанням сполуки 118.

$(^1H, CDCl_3)$ δ (м. ч.): 7,66 (1H, д), 6,94 (1H, дд), 6,83 (1H, д), 6,32 (1H, с), 6,15-6,03 (1H, м), 5,47 (1H, дд), 5,37 (1H, дд), 4,65-4,63 (2H, м), 4,51-4,39 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,06-3,98 (1H, м), 3,92-3,47 (6H, м), 3,01 (2H, т).

Сполука 1: 9-алілокси-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

Сполуку 1 одержували з використанням загального способу А, використовуючи як вихідну речовину 2-гідроксиметил[1,4]діоксан.

^1H , CDCl_3) δ (м. ч.): 7,66 (1H, д), 6,94 (1H, дд), 6,83 (1H, д), 6,32 (1H, с), 6,11-6,04 (1H, м), 5,47 (1H, дд), 5,35 (1H, дд), 4,65-4,63 (2H, м), 4,491-4,40 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,02-3,99 (1H, м), 3,90-3,46 (6H, м), 3,00 (2H, т).

MW (розрах.): 370,4; MW (отриман.): 371,4 (M+1).

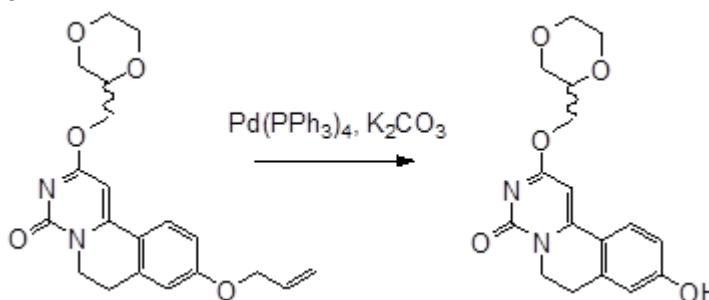
Сполука 117: 9-алілокси-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

Сполуку 117 одержували з використанням загального способу А, використовуючи як вихідну речовину (S)-2-гідроксиметил[1,4]діоксан.

^1H , CDCl_3) δ (м. ч.): 7,66 (1H, д), 6,94 (1H, дд), 6,83 (1H, д), 6,31 (1H, с), 6,12-6,04 (1H, м), 5,49 (1H, дд), 5,36 (1H, дд), 4,65-4,63 (2H, м), 4,50-4,42 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,04-4,00 (1H, м), 3,91-3,50 (6H, м), 3,01 (2H, т).

MW (розрах.): 370,4; MW (отриман.): 371,2 (M+1).

Загальний спосіб В:



До суспензії сполуки 1, 117 або 118 (1 екв.) у суміші DCM/MeOH (1/1) додавали K_2CO_3 (2 екв.) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 екв.). Перед перемішуванням при к. т. реакційну суміш дегазували. Після завершення до реакційної суміші додавали воду, і розділяли водний шар. Значення рН водного розчину коректували до рН=1 додаванням 2М водн. HCl . Осад відфільтровували, промивали водою і сушили з одержанням проміжного продукту 6, 7 або 8.

Типовий синтез відповідно до загального способу В:

Проміжний продукт 6: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-гідрокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

До суспензії сполуки 118 (31,15 г, 84,2 ммоль, 1 екв.) у суміші DCM/MeOH (1/1, 800 мл) додавали K_2CO_3 (23,2 г, 138,2 ммоль, 2 екв.) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,86 г, 4,21 ммоль, 0,05 екв.). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Додавали воду (800 мл) і розділяли водний шар. Значення рН водного розчину коректували до рН 1 додаванням 2М водн. HCl . Осад відфільтровували, промивали водою і сушили з одержанням проміжного продукту 6.

^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ (м. ч.): 7,84 (1H, д), 6,77 (1H, дд), 6,74 (1H, д), 6,45 (1H, с), 4,25-4,23 (2H, м), 3,99 (2H, т), 3,87-3,75 (3H, м), 3,68-3,58 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,40-3,30 (1H, м), 2,91 (2H, т).

MW (розрах.): 330,4; MW (отриман.): 331,3 (M+1).

Проміжний продукт 7: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-гідрокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

Проміжний продукт 7 одержували з використанням загального способу В, використовуючи як вихідну речовину сполуку 117.

^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ (м. ч.): 7,83 (1H, д), 6,77 (1H, дд), 6,74 (1H, д), 6,44 (1H, с), 4,27-4,20 (2H, м), 3,98 (2H, т), 3,87-3,74 (3H, м), 3,68-3,57 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,40-3,34 (1H, м), 2,91 (2H, т).

Проміжний продукт 8: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-гідрокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

Проміжний продукт 8 одержували з використанням загального способу В, використовуючи як вихідну речовину сполуку 1.

^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ (м. ч.): 7,84 (1H, д), 6,77 (1H, дд), 6,74 (1H, д), 6,45 (1H, с), 4,27-4,20 (2H, м); 3,99 (2H, т), 3,88-3,73 (3H, м), 3,68-3,58 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,40-3,34 (1H, м), 2,91 (2H, т).

MW (розрах.): 330,4; MW (отриман.): 331,0 (M+1).

Загальний спосіб С:

Розчин проміжного продукту 6, 7 або 8 (1 екв.), N-феніл-біс(трифторметансульфоніду) (1,2 екв.) і Et_3N (1,3 екв.) у DCM перемішували при к. т. в атмосфері азоту до завершення реакції. Реакційну суміш концентрували, і очищували неочищену речовину шляхом кристалізації з $i\text{PrOH}$ з одержанням проміжного продукту 9, 10 або 11.

Типовий синтез відповідно до загального способу С:

Проміжний продукт 9: складний 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти

Розчин проміжного продукту 6 (24 г, 72,7 ммоль, 1 екв.), N-феніл-біс(трифторметансульфоніду) (31,15 г, 87,2 ммоль, 1,2 екв.) і Et₃N (13,2 мл, 94,4 ммоль, 1,3 екв.) у DCM (700 мл) перемішували при к. т. в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш концентрували. Неочищену речовину переносили в iPrOH (75 мл), нагрівали зі зворотним холодильником і охолоджували до к. т. Через 2 доби при к. т. тверду речовину відфільтровували і сушили з одержанням проміжного продукту 9.

(¹H, CDCl₃) δ (м. ч.): 7,83 (1H, д), 7,35 (1H, дд), 7,29 (1H, д), 6,41 (1H, с), 4,51-4,42 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,06-4,01 (1H, м), 3,89-3,69 (5H, м), 3,52 (1H, м), 3,11 (2H, т).

Проміжний продукт 10: складний 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти

Проміжний продукт 10 одержували з використанням загального способу С, використовуючи як вихідну речовину проміжний продукт 7.

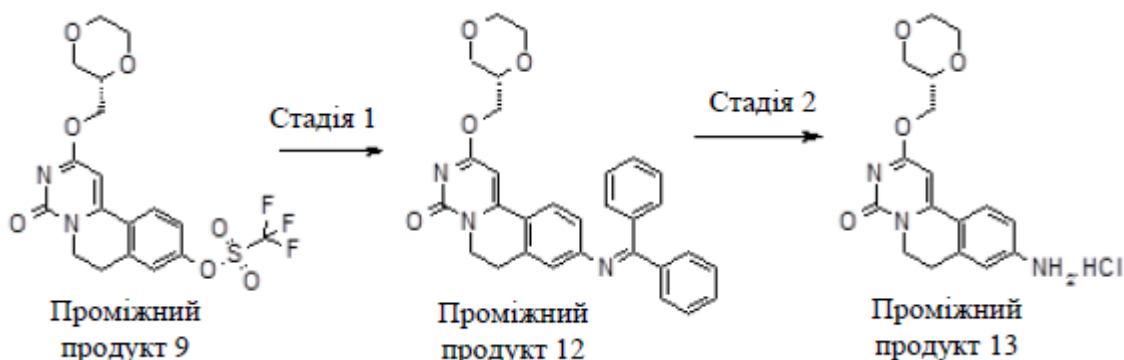
(¹H, CDCl₃) δ (м. ч.): 7,83 (1H, д), 7,34 (1H, дд), 7,29 (1H, д), 6,41 (1H, с), 4,51-4,41 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,05-4,00 (1H, м), 3,91-3,66 (5H, м), 3,52 (1H, т), 3,11 (2H, т).

Проміжний продукт 11: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти

Проміжний продукт 11 одержували з використанням загального способу С, використовуючи як вихідну речовину проміжний продукт 8.

(¹H, DMSO-d₆) δ (м. ч.): 8,21 (1H, д), 7,65 (1H, д), 7,54 (1H, дд), 6,75 (1H, с), 4,28-4,26 (2H, м), 4,04 (2H, т), 3,90-3,84 (1H, м), 3,81-3,75 (2H, м), 3,68-3,58 (2H, м), 3,53-3,47 (1H, м), 3,41-3,36 (1H, м), 3,10 (т, 2H).

MW (розрах.): 462,4; MW (отриман.): 463,3 (M+1).



Проміжний продукт 13: 9-аміно-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону гідрохлорид

Стадія 1: 9-(Бензгідриліденаміно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 12)

Розчин проміжного продукту 9 (1 г, 2,16 ммоль, 1 екв.), Pd(OAc)₂ (24 мг, 0,11 ммоль 0,05 екв.), Cs₂CO₃ (2,11 г, 6,48 ммоль, 3 екв.), BINAP (134 мг, 0,21 ммоль, 0,1 екв.) і бензофеноніміну (587 мг, 3,24 ммоль, 1,5 екв.) у толуолі (20 мл) нагрівали при 150°C у мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. Розчинник випарювали досуха, неочищену суміш переносили у воду й екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували в умовах вакууму. Після очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі одержували 9-(бензгідриліденаміно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 12) і відразу використовували його на наступній стадії.

Стадія 2: 9-аміно-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону гідрохлорид (проміжний продукт 13)

До розчину проміжного продукту 12 у мінімальному об'ємі DCM/Et₂O додавали 2н HCl у Et₂O (4 мл). Осад відфільтровували і сушили з одержанням проміжного продукту 13.

(¹H, DMSO-d₆) δ (м. ч.): 7,82 (1H, д), 7,45 (3H, шир.), 6,68 (1H, д), 6,67 (1H, с), 6,51 (1H, с), 4,32 (2H, д), 3,99 (2H, т), 3,90-3,84 (1H, м), 3,82-3,35 (6H, м), 2,88 (2H, т).

MW (розрах.): 329,4; MW (отриман.): 330,2 (M+1).

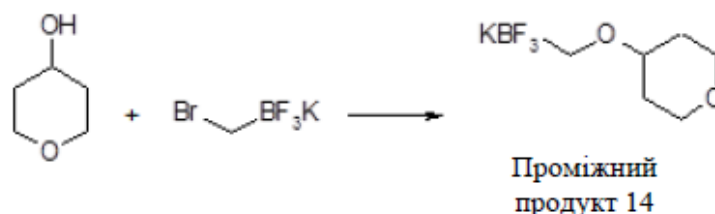
Загальний спосіб D:



До розчину NaH (2 екв., 60 % у мінеральному маслі) у THF при 0°C додавали відповідний спирт (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до к. т. протягом 30 хв., а потім знову охолоджували до 0°C. До реакційної суміші однією порцією додавали бромметилтрифторборат калію (1 екв.) і перемішували суміш при к. т. від декількох годин до 3 діб (проводячи моніторинг методом ^{19}F -ЯМР). Реакційну суміш гасили додаванням розчину KHF_2 (1,5М, 3 екв.) і упарювали суміш досуха. Залишок суспендували в ацетоні, неорганічні речовини відфільтровували і упарювали фільтрат досуха. Залишок суспендували в мінімальній кількості ацетону, додавали Et_2O і одержували продукт шляхом фільтрування.

Типовий синтез відповідно до загального способу D:

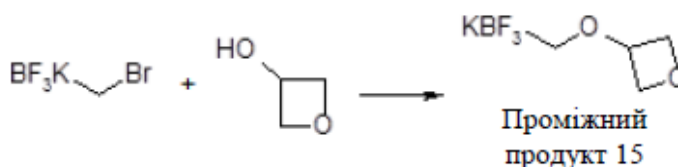
Проміжний продукт 14: тетрагідро-2Н-піран-4-олметилтрифторборат калію



До розчину NaH (60 мг, 1,49 ммоль, 2 екв., 60 % у мінеральному маслі) у THF (4 мл) при 0°C додавали тетрагідропіран-4-ол (152 мг, 1,49 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до к. т. протягом 30 хв., а потім знову охолоджували до 0°C. До реакційної суміші однією порцією додавали бромметилтрифторборат (150 мг, 0,75 ммоль, 1 екв.), і перемішували суміш при к. т. протягом 1 доби (проводячи моніторинг методом ^{19}F -ЯМР). Реакційну суміш гасили додаванням розчину KHF_2 (1,5 мл, 1,5М, 3 екв.) і упарювали суміш досуха. Залишок суспендували в ацетоні, неорганічні речовини відфільтровували і упарювали фільтрат досуха. Залишок суспендували в мінімальній кількості ацетону (1,5 мл) і додавали Et_2O (6 мл). Проміжний продукт 14 одержували шляхом фільтрування.

(^1H , ДМСО- d_6) δ м. ч. 3,78 (2Н, д), 3,31-3,21 (2Н, м), 3,18-3,08 (1Н, м), 2,50-2,45 (2Н, м), 1,86-1,74 (2Н, м), 1,34-1,19 (2Н, м).

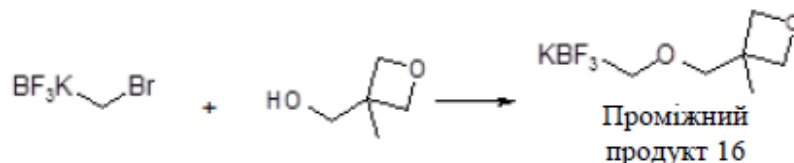
Проміжний продукт 15: 3-оксіоксетанметилтрифторборат калію



Проміжний продукт 15 одержували за допомогою загального способу D з оксетан-3-олом (неорганічними речовинами відновлювався трифторборат, а не фільтрат).

(^1H , ДМСО- d_6) δ м. ч. 4,56 (2Н, с), 4,32 (3Н, д), 2,40 (2Н, д).

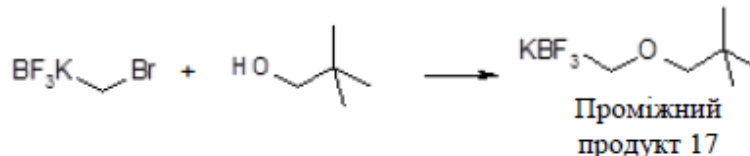
Проміжний продукт 16: (3-метил-3-метилоксіоксетанметилтрифторборат калію



Проміжний продукт 16 одержували за допомогою загального способу D з (3-метилоксетан-3-іл)метанолом (неорганічними речовинами відновлювався трифторборат, а не фільтрат).

(^1H , ДМСО- d_6) δ м. ч. 4,34 (2Н, д), 4,14 (2Н, д), 3,26 (2Н, с), 2,59-2,52 (2Н, м), 1,19 (3Н, с).

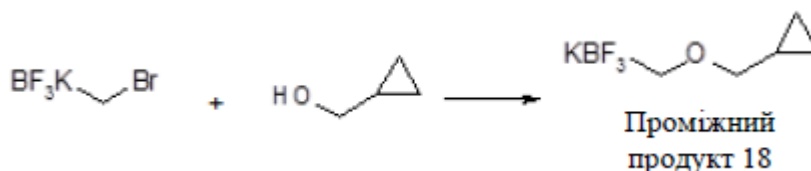
Проміжний продукт 17: 2,2-диметилпропілоксиметилтрифторборат калію



Проміжний продукт 17 одержували за допомогою загального способу D з 2,2-диметилпропан-1-олом.

(^1H , ДМСО- d_6) δ м. ч. 2,88 (2Н, с), 2,51-2,45 (2Н, м), 0,83 (9Н, с).

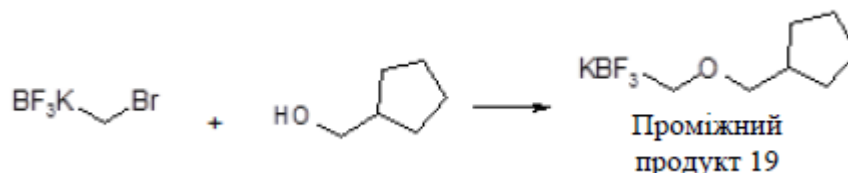
Проміжний продукт 18: циклопропілметоксиметилтрифторборат калію



Проміжний продукт 18 одержували за допомогою загального способу D з циклопропілметанолом.

¹H, ДМСО-d₆) δ м. ч. 3,00 (2H, д), 2,46 (2H, д), 1,00-0,82 (1H, м), 0,46-0,31 (2H, м), 0,13-0,00 (2H, м).

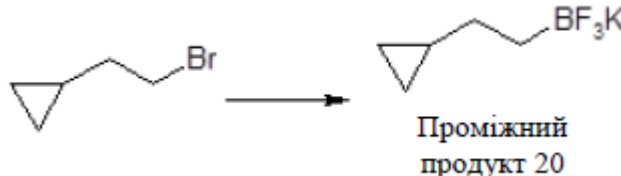
Проміжний продукт 19: циклопентилметоксиметилтрифторборат калію



Проміжний продукт 19 одержували за допомогою загального способу D з цикlopентилметанолом.

10 $(^1\text{H}, \text{DMCO-d}_6)$ δ м. ч. 3,04 (2H, д), 2,46 (2H, д), 2,08-1,94 (1H, м), 1,47 (6H, шир. с), 1,07-1,22 (2H, м).

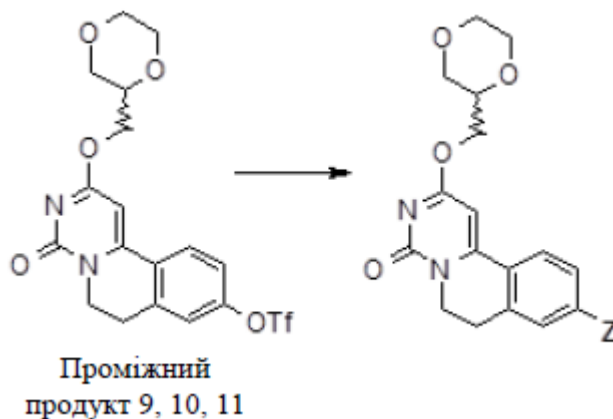
Проміжний продукт 20: 2-циклопропілетилтрифторборат калію



У 2-горлу круглодонну колбу, оснащену зворотним холодильником і краплинною лійкою, в атмосфері N_2 завантажували Mg (193 мг, 8,05 ммоль, 3 екв.) і Et_2O (1 мл). Додавали одну краплю чистого (2-брометил)циклопропану, а потім дві краплі диброметану. Після появи перших пухирців по краплях додавали (2-брометил)циклопропан (400 мг, 2,68 ммоль, 1 екв.) у Et_2O (5 мл). Після завершення додавання отриману суспензію перемішували при к. т. протягом 1 год. В окремій колбі, що продувається N_2 , розчин $B(OMe)_3$ (0,45 мл, 4,02 ммоль, 1,5 екв.) у THF (6 мл) охолоджували до $-78^\circ C$. До цього розчину через двосторонню голку по краплях додавали суспензію 2-циклопропілетилмагнійброміду. Суміш залишали перемішуватися протягом 1 год. при $-78^\circ C$, а потім нагрівали до к. т. протягом 1 год. Після охолодження суміші до $0^\circ C$ по краплях додавали насичений розчин KHF_2 (2,5 мл, 4,5M, 4,1 екв.) і залишали реакційну суміш нагріватися до к. т. Через 30 хв. розчин концентрували в умовах вакууму. Висушені тверді речовини розтирали з гарячим ацетоном і фільтрували для видалення неорганічних солей. Отриманий фільтрат концентрували і розтирали твердий залишок з Et_2O . 2-Циклопропілетилтрифторборат калію фільтрували і сушили в умовах вакууму.

¹H, ДМСО-*d*₆) δ м. ч. 1,07-0,92 (2H, м), 0,66-0,53 (1H, м), 0,27-0,21 (2H, м), 0,067-0,07 (2H, м), -0,117 - -0,17 (2H, м).

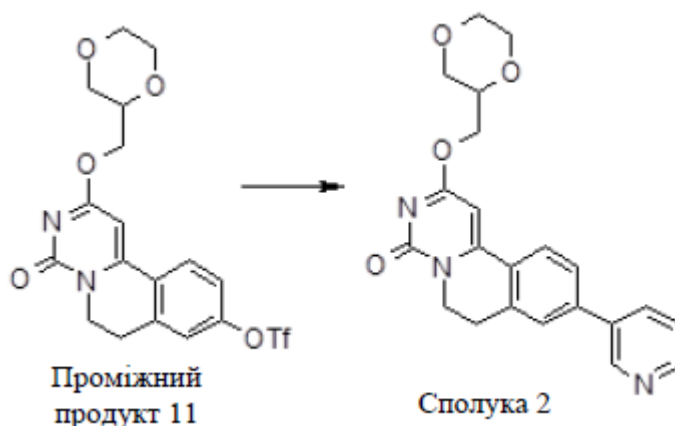
30 Загальний спосіб E:



У флакон завантажували проміжний продукт 9, 10 або 11 (1 екв.), відповідну боронову кислоту, складний бороновий ефір або трифторборат калію (4,4 екв.), Cs_2CO_3 (2,6 екв.), $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,05 екв.) у суміші 1,4-діоксан/ H_2O (10/1, об./об.), і дегазували суміш пропусканням N_2 . Флакон герметично закривали і нагрівали при 80°C . Після завершення реакції флакон охолоджували до к. т. і або витягали з реакційної суміші продукт реакції, або випарювали з неї леткі речовини в умовах вакууму. Потім одержували продукт шляхом очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі, препаративної TLC або препаративної HPLC-MS.

Типовий синтез відповідно до загального способу E:

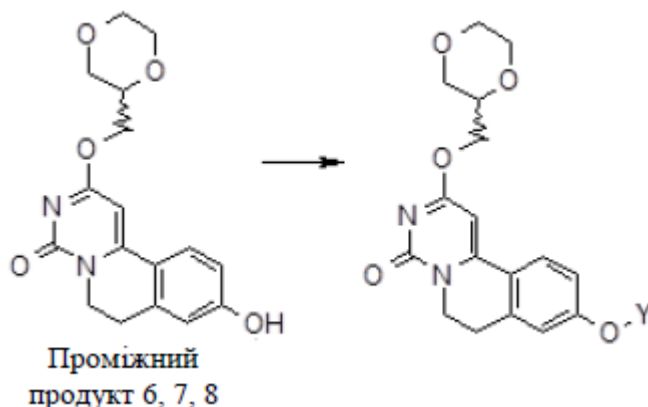
Сполука 2: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он



У флакон завантажували проміжний продукт 11 (84 мг, 0,074 ммоль, 1 екв.), піридин-3-боронову кислоту (40 мг, 0,327 ммоль, 4,4 екв.), Cs_2CO_3 (62 мг, 0,190 ммоль, 2,6 екв.), $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2 \cdot \text{DCM}$ (3,3 мг, 0,004 ммоль, 0,05 екв.) у 1,4-діоксані (1 мл) і H_2O (0,1 мл), і дегазували суміш пропусканням N_2 . Флакон герметично закривали і нагрівали при 80°C . Через 1 год. флакон охолоджували до к. т. і випарювали леткі речовини в умовах вакууму. Потім залишок очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 7,5 % MeOH/DCM з одержанням сполуки 2.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,89 (1H, с), 8,67 (1H, д), 7,93 (1H, д), 7,82 (1H, д), 7,61 (1H, д), 7,53 (1H, с), 7,43 (1H, дд), 6,43 (1H, с), 4,51-4,37 (2H, м), 4,26 (2H, т), 3,99 (1H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,49 (1H, м), 3,10 (2H, т).

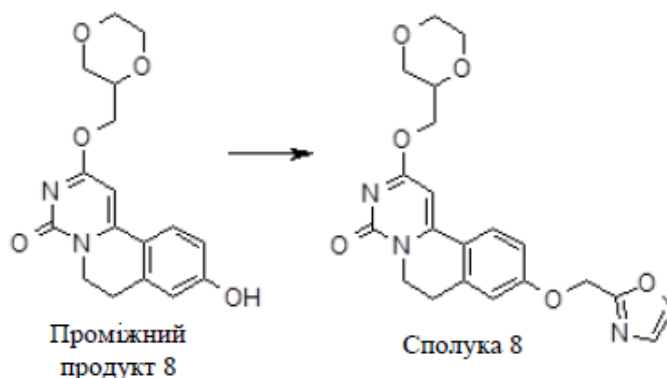
Загальний спосіб F:



Розчин проміжного продукту 6, 7 або 8 (1 екв.), відповідного алкілувального агента (1,5 екв.), K_2CO_3 (2 екв.), KI (1 екв.) у МЕК нагрівали при 80°C . Після завершення реакції леткі речовини випарювали досуха і очищували залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням цільового продукту.

Типовий синтез відповідно до загального способу F:

Сполука 8: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(оксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он

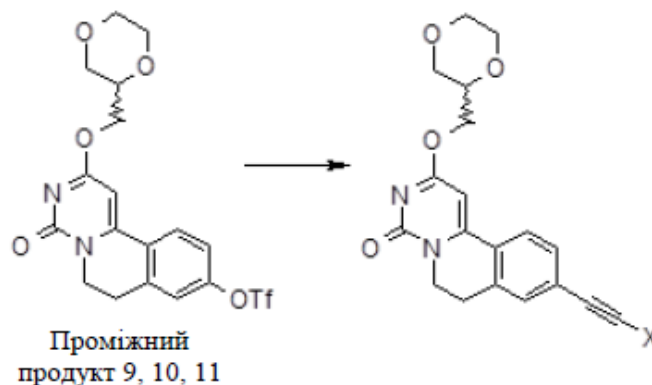


Розчин проміжного продукту 8 (40 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.), 2-хлорметилноксазолу (21 мг, 0,18 ммоль, 1,5 екв.), K_2CO_3 (33 мг, 0,24 ммоль, 2 екв.), KI (20 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) у MEK (2 мл) нагрівали при 80°C протягом 16 год. Реакційну суміш випарювали досуха і очищували залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 4 % MeOH/DCM з одержанням сполуки 8.

1H , $CDCl_3$) δ м. ч. 7,72 (1H, д), 7,68-7,60 (1H, м), 7,18 (1H, д), 7,02 (1H, дд), 6,93 (1H, д), 6,28 (1H, с), 5,23 (2H, с), 4,49-4,33 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,02-3,94 (1H, м), 3,89-3,61 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, т).

MW (розрах.): 411,4; MW (отриман.): 412,4 (M+1).

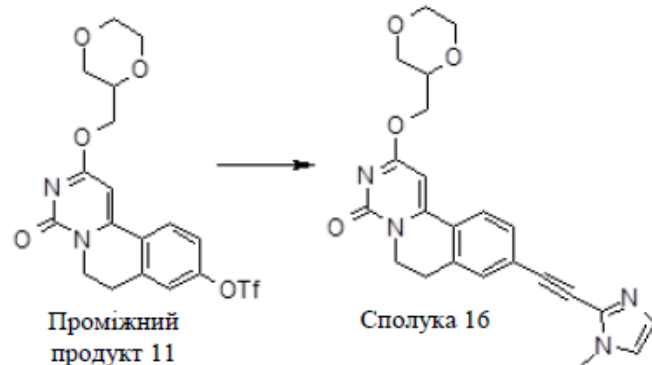
Загальний спосіб G:



Проміжний продукт 9, 10, 11 (1 екв.) розчиняли в DMF, додавали відповідний алкін (3 екв.) а потім TEA (3,5 екв.), і дегазували суміш. Додавали $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (0,05 екв.) і CuI (0,2 екв.), і нагрівали реакційну суміш при 80°C. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до к. т., і або витягали з неї продукт реакції, або випарювали з неї леткі речовини в умовах вакууму. Потім одержували продукт шляхом очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі, препаративної TLC або препаративної HPLC-MS.

Типовий синтез відповідно до загального способу G:

Сполука 16: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1H-імідазол-2-ілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он

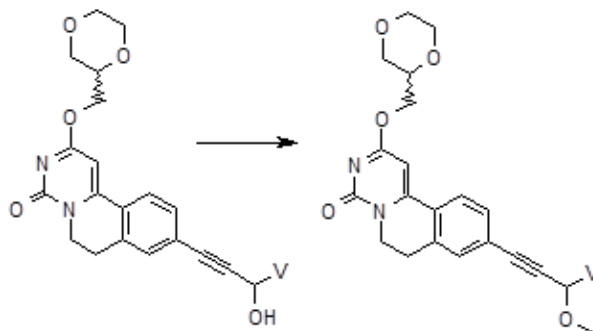


Проміжний продукт 11 (1,4 г, 3,03 ммоль, 1 екв.) розчиняли в DMF (20 мл), додавали 5-етиніл-1-метил-1H-імідазол (0,92 мл, 9,09 ммоль, 3 екв.), а потім TEA (1,48 мл, 10,61 ммоль, 3,5 екв.). Суміш дегазували і додавали $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (106 мг, 0,15 ммоль, 0,05 екв.) і CuI (115 мг, 0,61 ммоль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 16 год. Реакційну суміш

охолоджували до к. т. і гасили додаванням сольового розчину, а потім екстрагували суміш EtOAc. Органічний шар сушили над $MgSO_4$ і випарювали розчинник в умовах вакууму. Неочищений продукт потім очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0→5 % MeOH у DCM з одержанням сполуки 16.

- 5 $(^1H, CDCl_3)$ δ м. ч. 7,73 (1H, д), 7,57-7,50 (2H, м), 7,48-7,45 (1H, м), 7,42 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,53-4,39 (2H, м), 4,28-4,23 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,94-3,64 (8H, м), 3,52 (1H, дд), 3,06 (2H, т).
MW (розрах.): 418,4; MW (отриман.): 419,4 (M+1).

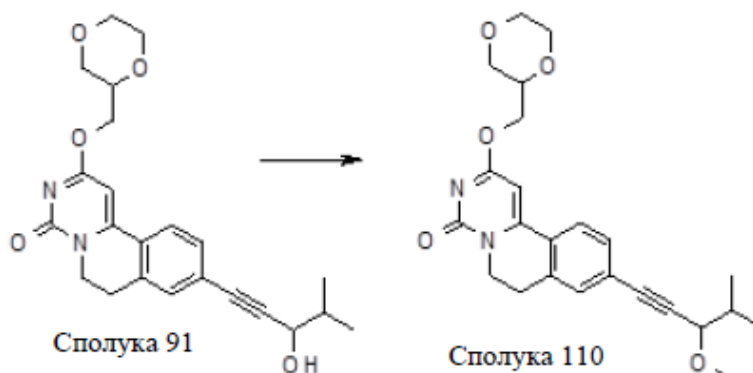
Загальний спосіб Н:



- 10 До розчину відповідного ацетиленового спирту (1 екв.) у THF додавали tBuOK (3 екв.), потім додавали MeI (10 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували і упарювали фільтрат досуха. Продукт одержували після очищення методом препаративної TLC.

Типовий синтез відповідно до загального способу Н:

- 15 Сполука 110: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

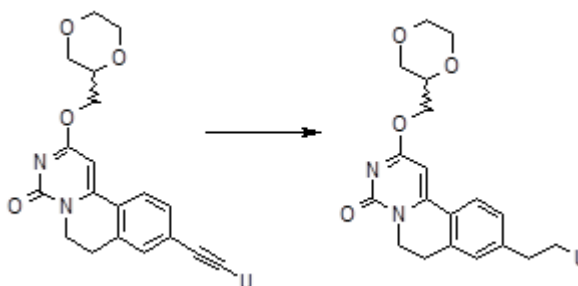


- 20 До розчину сполуки 90 (20 мг, 0,049 ммоль, 1 екв.) у THF (2 мл) додавали tBuOK (5,19 мг, 0,046 ммоль, 0,95 екв.), потім додавали MeI (0,030 мл, 0,487 ммоль, 10 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 16 год. Додавали ще небагато tBuOK (11 мг, 0,097 ммоль, 2 екв.) і перемішували реакційну суміш ще протягом доби. Реакційну суміш фільтрували і упарювали фільтрат досуха. Неочищений продукт очищували методом препаративної TLC, елюючи 2 % MeOH/DCM з одержанням сполуки 110.

- 25 $(^1H, CDCl_3)$ δ м. ч. 7,70-7,60 (1H, д), 7,50-7,42 (1H, д), 7,39 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,25-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (2H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,56-3,45 (4H, м), 3,05-3,95 (2H, м), 2,15-1,95 (1H, м), 1,15-1 (6H, т).

MW (розрах.): 424,5; MW (отриман.): 425,2 (M+1).

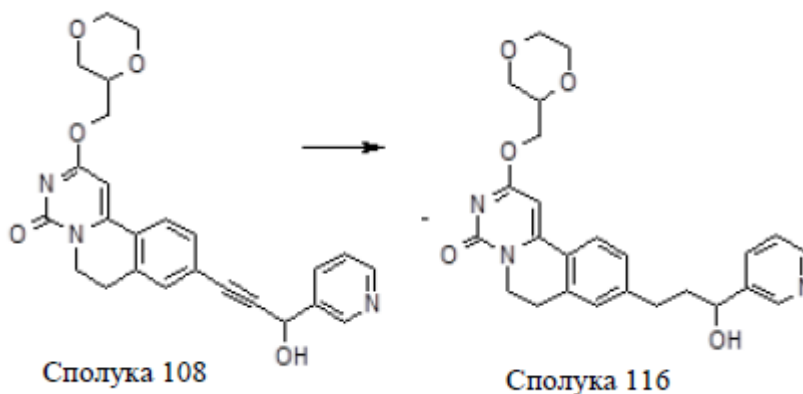
Загальний спосіб І:



У флакон завантажували Pd/C (10 % мас./мас.) і додавали розчин відповідного алкіну (1 екв.) у MeOH. Систему продували N₂, після чого заповнювали H₂, а потім перемішували реакційну суміш при к. т. до завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували через целіт і упарювали фільтрат досуха. Чистий продукт одержували після очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі, препаративної TLC або препаративної HPLC-MS.

Типовий синтез відповідно до загального способу I:

Сполука 116: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он

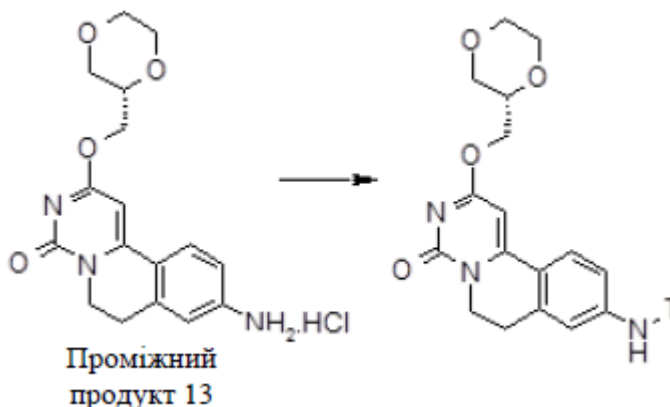


У флакон завантажували Pd/C (9 мг, 10 % мас./мас.) і додавали розчин сполуки 108 (87 мг, 0,20 ммоль, 1 екв.) у MeOH (10 мл). Систему продували N₂, після чого заповнювали H₂, а потім перемішували реакційну суміш протягом 16 год. при к. т. Реакційну суміш фільтрували через целіт і упарювали фільтрат досуха. Неочищений продукт очищували методом препаративної HPLC-MS з одержанням сполуки 116.

¹H, CDCl₃) δ м. ч. 8,60-8,48 (2H, м), 7,73 (1H, д), 7,61 (1H, д), 7,30 (1H, дд), 7,20 (1H, д), 7,12 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,77 (1H, дд), 4,47-4,33 (2H, м), 4,18 (2H, т), 3,97 (1H, м), 3,90-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, т), 2,96 (2H, т), 2,90-2,70 (2H, м), 2,15 (1H, м), 2,10-1,98 (1H, м), 1,38 (1H, т).

MW (розрах.): 449,5; MW (отриман.): 450,1 (M+1).

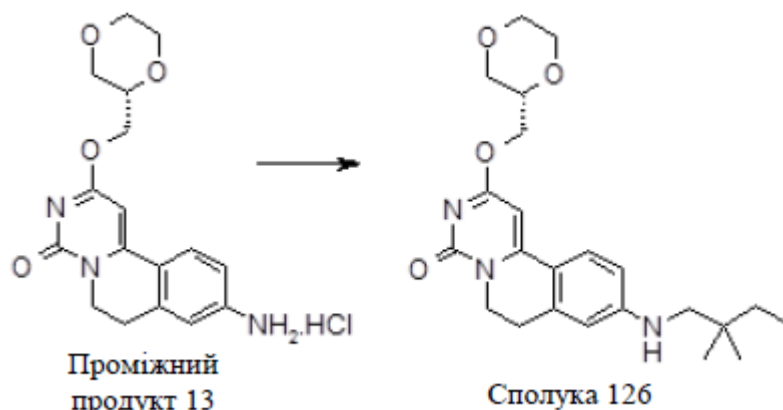
Загальний спосіб J:



Проміжний продукт 13 (1 екв.) розчиняли в DMF, додавали відповідний альдегід (4 екв.), а потім KOH (1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. при к. т., після чого додавали STAB (10 екв.), а потім перемішували суміш при к. т. до завершення реакції. Потім суміш гасили додаванням насиченого сольового розчину, екстрагували EtOAc, органічний шар сушили над MgSO₄ і упарювали досуха. Шляхом очищення методом препаративної HPLC-MS одержували відповідний продукт.

Типовий синтез відповідно до загального способу J:

Сполука 126: 9-(2,2-диметилбутиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он

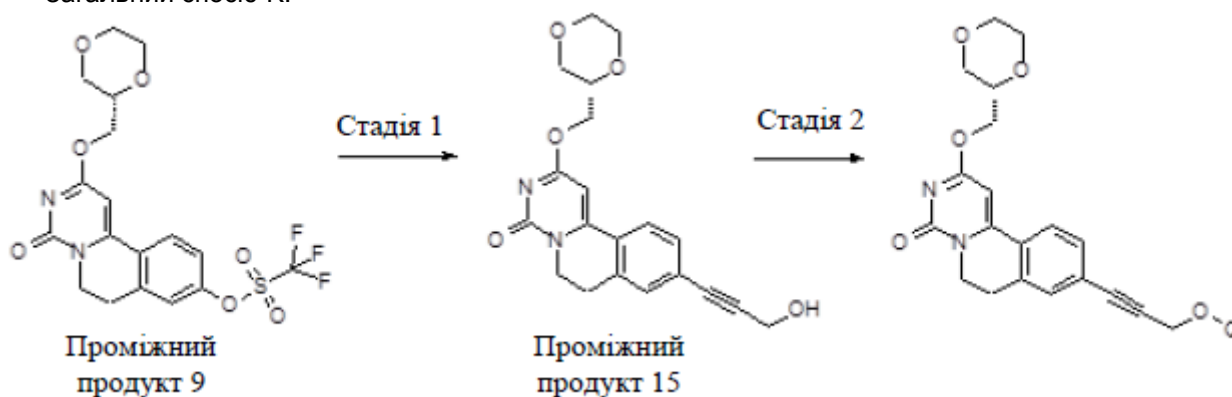


Проміжний продукт 13 (50 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) розчиняли в DMF (2 мл), додавали 2,2-диметилбутаналь (56 мг, 0,56 ммоль, 4 екв.), а потім KOH (8 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. при к. т., після чого додавали STAB (297 мг, 1,40 ммоль, 10 екв.), а потім перемішували суміш протягом 2 діб при к. т. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого содового розчину і екстрагували суміш EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄ і упарювали досуха. Неочищений продукт очищували методом препаративної HPLC-MS з одержанням сполуки 126.

¹H, CDCl₃) δ м. ч. 7,50 (1H, д), 6,63 (1H, дд), 6,48 (1H, с), 6,21 (1H, с), 4,47-4,34 (2H, м), 4,21-4,14 (2H, м), 4,01-3,91 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, с), 2,90 (2H, т), 1,36 (2H, дд), 0,96 (6H, с), 0,87 (3H, т).

MW (розрах.): 413,5; MW (отриман.): 414,4 (M+1).

Загальний спосіб К:



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 15)

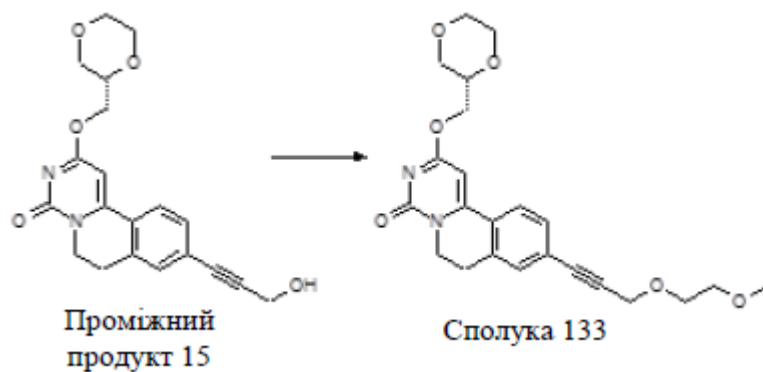
Проміжний продукт 15, 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он, синтезували відповідно до загального способу Е із проміжного продукту 9 і проп-2-ін-1-олу.

Стадія 2:

Проміжний продукт 15 (1 екв.) розчиняли у суміші THF/DMF (1/1), додавали NaN (1,1 екв., 60 % у мінеральному маслі), а потім відповідний алкілувальний агент (1 екв.), і перемішували реакційну суміш при 70°C. Після завершення реакції із суміші виділяли продукт насиченим сольовим розчином і EtOAc, органічний шар сушили над MgSO₄ і упарювали досуха. Шляхом очищення методом препаративної HPLC-MS одержували відповідний продукт.

Типовий синтез відповідно до загального способу К:

Сполука 133: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-метоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он

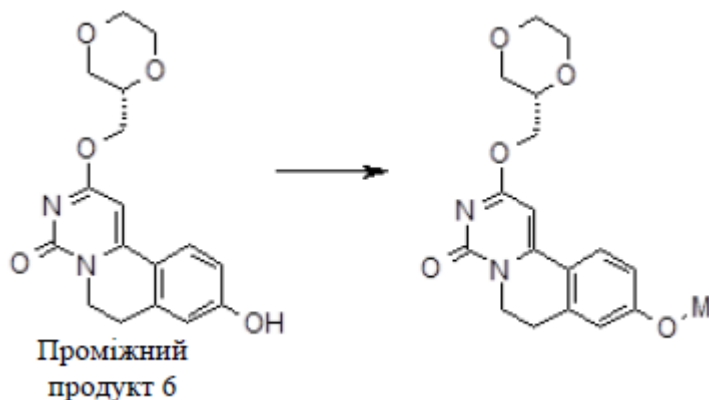


Проміжний продукт 15 (92 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.) розчиняли в суміші THF/DMF (6 мл, 1/1), додавали NaH (11 мг, 0,275 ммоль, 1,1 екв., 60 % у мінеральному маслі), а потім 1-бром-2-метоксіетан (35 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.), і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 16 год., а потім при 70°C протягом 1 доби. Із суміші виділяли продукт насиченим сольовим розчином і EtOAc, органічний шар сушили над MgSO₄ і упарювали досуха. Неочищений продукт очищували методом препаративної HPLC-MS з одержанням сполуки 133.

¹H, CDCl₃) δ м. ч. 7,64 (1H, с), 7,48-7,40 (1H, м), 7,40-7,35 (1H, м), 6,40-6,34 (1H, м), 4,47 (4H, с), 4,28-4,15 (1H, м), 3,93-3,56 (10H, м), 3,43 (5H, с), 3,06-2,95 (2H, м).

MW (розрах.): 426,5; MW (отриман.): 427,4 (M+1).

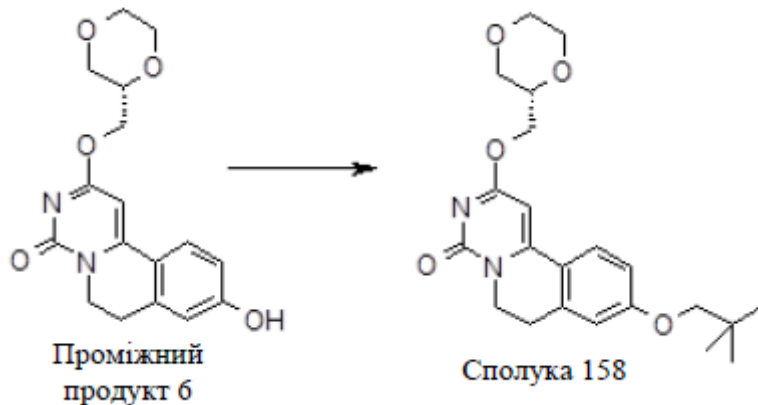
Загальний спосіб L:



До розчину tBuOK (2,2 екв.) у DMF при 0°C по краплях додавали розчин проміжного продукту 6 (1 екв.) у DMF, і перемішували суміш протягом 1 год. До отриманого розчину при 0°C по краплях додавали розчин придатного алкілувального агента (10 екв.) у DMF, а потім перемішували реакційну суміш при 80°C. Після завершення реакції суміш охолоджували до к. т., гасили додаванням води й екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і упарювали досуха. Продукт виділяли шляхом очищення методом препаративної TLC.

Типовий синтез відповідно до загального способу L:

Сполука 158: 9-(2,2-диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он



До розчину *t*BuOK (19 мг, 0,166 ммоль, 1,1 екв.) у DMF (2 мл) при 0°C по краплях додавали розчин проміжної сполуки 6 (50 мг, 0,151 ммоль, 1 екв.) у DMF (2 мл) і перемішували суміш протягом 1 год. До отриманого розчину при 0°C по краплях додавали розчин 1-йод-2,2-диметилпропану (0,021 мл, 0,159 ммоль, 1,05 екв.) у DMF (2 мл), а потім перемішували реакційну суміш при 80°C протягом 1 доби. Додатково додавали 1-йод-2,2-диметилпропан (0,4 мл, 10 екв.) і *t*BuOK (19 мг, 0,166 ммоль, 1,1 екв.) і перемішували реакційну суміш при 80°C ще протягом доби. Суміш охолоджували до к. т., гасили додаванням води й екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і упарювали досуха. Сполуку 158 одержували шляхом очищення методом препаративної TLC [DCM/MeOH, 98/2].

¹H, CDCl₃) δ м. ч. 7,70-7,56 (1H, д), 6,95-6,85 (1H, д), 6,80 (1H, с), 6,28 (1H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,25-4,10 (2H, м), 4,05-3,92 (1H, м), 3,10-3,57 (8H, м), 3,55-3,40 (1H, м), 3,05-2,90 (2H, м), 1,05 (9H, с).

MW (розрах.): 400,5; MW (отриман.): 401,2 (M+1).

Сполуки згідно із даним винаходом

Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути отримані, як описано нижче.

Сполука 1: 9-Алілокси-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 2: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 3: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і піридин-4-боронової кислоти.

Сполука 4: 2-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-ціанофенілборонової кислоти.

Сполука 5: 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 3-ціанофенілборонової кислоти.

Сполука 6: 4-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 4-ціанофенілборонової кислоти.

Сполука 7: [2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-ілокси]ацетонітрил.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F із використанням проміжного продукту 8 і бромацетонітрилу, KI не використовували в експериментальній частині.

Сполука 8: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(оксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 9: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(піридин-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і піридин-2-ілметанолу гідрохлориду.

Сполука 10: 9-(3,5-дихлор-феніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 3,5-дихлорфенілборонової кислоти.

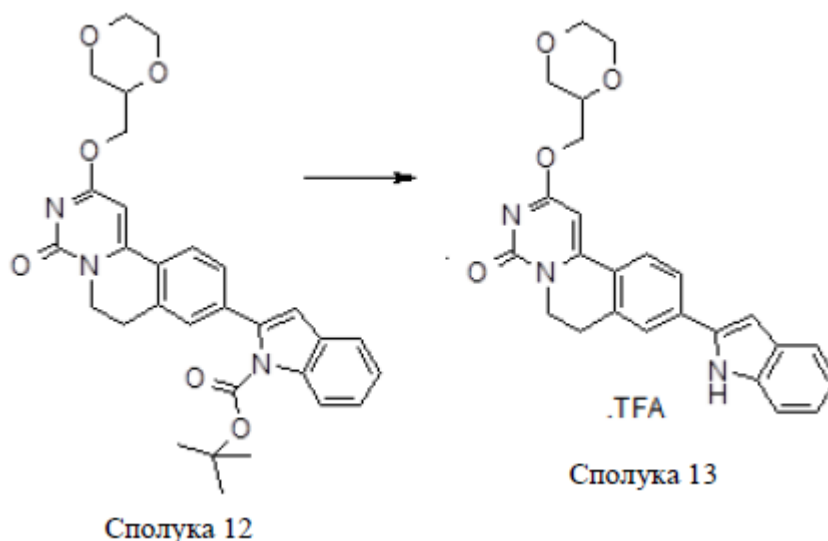
Сполука 11: 9-бензофуран-2-іл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 1-бензофуран-2-ілборонової кислоти.

Сполука 12: складний трет-бутиловий ефір 2-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]індол-1-карбонової кислоти.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 1-(трет-бутоксикарбоніл)-1Н-індол-2-ілборонової кислоти.

Сполука 13: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1H-індол-2-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Сполуку 12 (57 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в суміші DCM/TFA (1/1, 2 мл), і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 6 год. Суміш упарювали досуха з одержанням сполуки 13 у вигляді трифторацетату.

^1H ДМСО- d_6) δ м. ч. 8,11 (1H, д), 7,95-7,86 (2H, м), 7,57 (1H, д), 7,43 (1H, д), 7,15 (1H, т), 7,10 (1H, д), 6,71 (1H, с), 4,31-4,25 (2H, м), 4,09 (2H, т), 3,92-3,84 (1H, м), 3,79 (2H, тд), 3,71-3,57 (2H, м), 3,55-3,46 (1H, м), 3,40 (1H, дд), 3,08 (2H, т).

MW (розрах.): 429,5 MW (отриман.): 430,5 (M+1).

Сполука 14: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-метокси-5-піридинборонової кислоти.

Сполука 15: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-(трифторметил)піридин-5-боронової кислоти.

Сполука 16: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метил-3H-імідазол-4-ілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 17: 9-(5-трет-бутил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 5-(трет-бутил)-3-(хлорметил)-1,2,4-оксадіазолу.

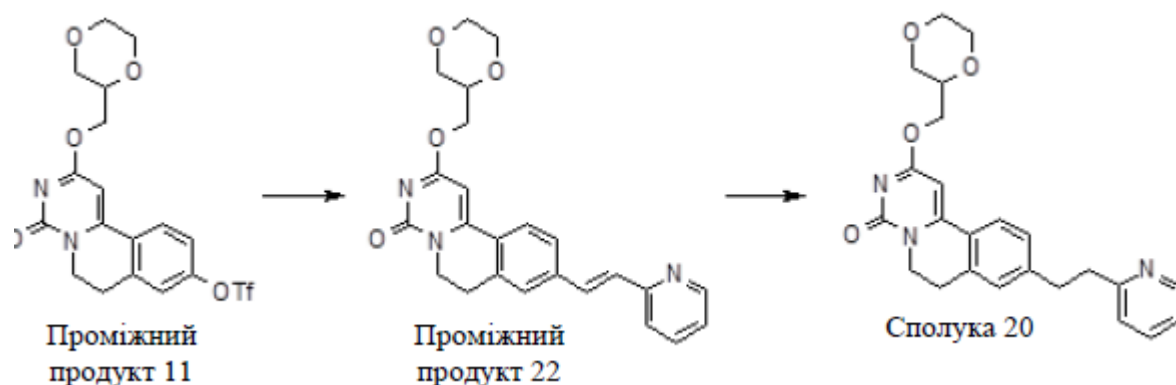
Сполука 18: метиламід 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4H-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]піридин-2-карбонової кислоти.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного пінакового ефіру 2-(N-метиламінокарбоніл)піридин-5-боронової кислоти.

Сполука 19: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-пент-1-ініл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і пент-1-іну.

Сполука 20: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піридин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-((E)-2-піридин-2-ілвініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 22).

У круглодонну колбу в атмосфері N_2 завантажували проміжний продукт 11 (50 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.), 2-вінілпіридин (0,014 мл, 0,13 ммоль, 1,2 екв.), (DPPF) $PdCl_2 \cdot DCM$ (4,4 мг, 0,0054 ммоль, 0,05 екв.) і TEA (0,03 мл, 0,22 ммоль, 2 екв.), а потім дегазували суміш. Потім додавали DMF (2 мл) і перемішували реакційну суміш при 100°C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т. і упарювали досуха, а потім очищували залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0→3 % MeOH у DCM, з одержанням проміжного продукту 22, 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-((E)-2-піридин-2-ілвініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-ону.

1H , $CDCl_3$) δ м. ч. 8,66-8,59 (1H, м), 7,74-7,53 (4H, м), 7,46 (1H, с), 7,39 (1H, д), 7,30-7,15 (2H, м), 6,37 (1H, с), 4,48-4,34 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,02-3,93 (1H, м), 3,89-3,59 (5H, м), 3,53-3,42 (1H, м), 3,03 (2H, м).

MW (розрах.): 417,5; MW (отриман.): 418,4 (M+1).

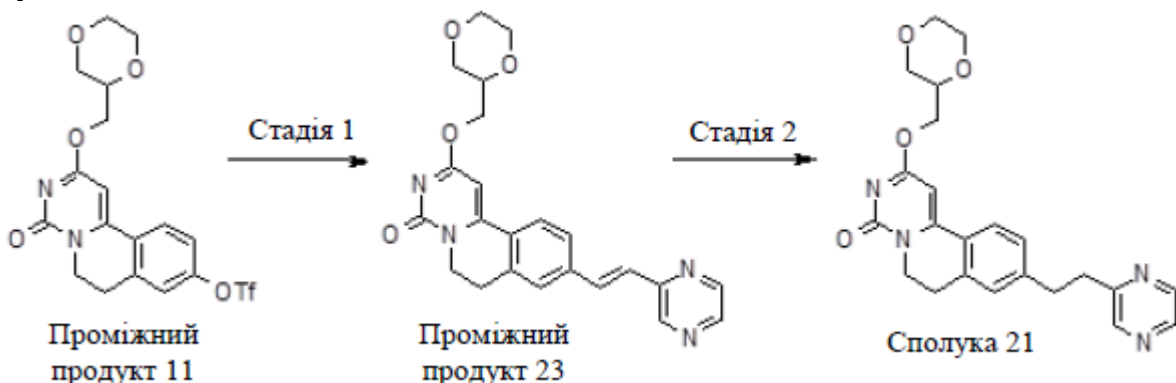
Стадія 2: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піридин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он (сполука 20).

У круглодонну колбу завантажували проміжний продукт 22 (45 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.), PtO_2 (6 мг, 0,025 ммоль, 0,23 екв.) і додавали THF (2 мл). Систему продували N_2 , після чого заповнювали H_2 , а потім перемішували реакційну суміш протягом 16 год. при к. т. Реакційну суміш фільтрували через гуанідиновий катридж для SPE і випарювали розчинник досуха. Неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 1→10 % MeOH у DCM з одержанням сполуки 20.

1H , $CDCl_3$) δ м. ч. 8,58 (1H, дд), 7,66-7,56 (2H, м), 7,22 (1H, дд), 7,19-7,09 (3H, м), 6,36 (1H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,04-3,95 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,14 (4H, с), 2,98 (2H, т).

MW (розрах.): 419,5; MW (отриман.): 420,5 (M+1).

Сполука 21: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піразин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-((E)-2-піразин-2-ілвініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 23).

У круглодонну колбу в атмосфері N_2 завантажували проміжний продукт 11 (50 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.), 2-вінілпіридин (0,014 мл, 0,13 ммоль, 1,2 екв.), (DPPF) $PdCl_2 \cdot DCM$ (4,4 мг, 0,0054 ммоль, 0,05 екв.) і TEA (0,03 мл, 0,22 ммоль, 2 екв.), а потім дегазували суміш. Потім додавали DMF (2 мл) і перемішували реакційну суміш при 100°C протягом 16 год. Реакційну суміш

охолоджували до к. т. і упарювали досуха, а потім очищували залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0→4 % MeOH у DCM, з одержанням проміжного продукту 23, 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-((E)-2-піразин-2-ілвініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону.

5 ^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,69 (1H, м), 8,63-8,58 (1H, м), 8,49 (1H, м), 7,84-7,71 (2H, м), 7,63 (1H, д), 7,53 (1H, с), 7,31 (1H, с), 6,42 (1H, с), 4,52-4,39 (2H, м), 4,30-4,22 (2H, м), 4,02 (1H, дд), 3,93-3,63 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08 (2H, м).

MW (розрах.): 418,5; MW (отриман.): 419,4 (M+1).

10 Стадія 2: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піразин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 21).

У круглодонну колбу завантажували проміжний продукт 23 (38 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.), PtO_2 (5 мг, 0,021 ммоль, 0,23 екв.) і додавали THF (2 мл). Систему продували N_2 , після чого заповнювали H_2 , а потім перемішували суміш протягом 16 год. при к. т. Реакційну суміш фільтрували через гуанідиновий картридж для SPE, і випарювали розчинник досуха. Неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 1→10 % MeOH у DCM з одержанням сполуки 21.

15 ^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,55 (1H, дд), 8,44 (2H, дд), 7,63 (1H, д), 7,22 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,36-4,53 (2H, м), 4,17-4,26 (2H, м), 3,95-4,07 (1H, м), 3,61-3,93 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,17 (4H, с), 2,99 (2H, т).

20 MW (розрах.): 420,5; MW (отриман.): 421,5 (M+1).

Сполука 22: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1H-індол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 5-індолілборонової кислоти.

25 Сполука 23: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксибеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-метоксибенілборонової кислоти.

30 Сполука 24: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1H-індазол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру 3-метокси-5-піридинборонової кислоти.

Сполука 25: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1H-індазол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

35 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 1H-індазол-5-боронової кислоти.

Сполука 26: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксибеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 4-метоксибенілборонової кислоти.

40 Сполука 27: 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4H-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензамід.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 3-амінокарбонілбенілборонової кислоти.

45 Сполука 28: 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4H-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-2-фторбензамід.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 3-(амінокарбоніл)-4-фторбензолборонової кислоти.

50 Сполука 29: N-{3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4H-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]беніл}ацетамід.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 3-ацетамідобенілборонової кислоти.

Сполука 30: 9-циклопропілетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

55 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і етинілциклопропану.

Сполука 31: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-гідроксициклопентилетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

60 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і 1-етинілциклопентанолу.

Сполука 32: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-5-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 5-піримідинілборонової кислоти.

5 Сполука 33: 9-циклогекс-1-еніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру циклогексен-1-боронової кислоти.

10 Сполука 34: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру 1-метиліндол-5-боронової кислоти.

Сполука 35: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-метилпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

15 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 6-метилпіридин-3-ілборонової кислоти.

Сполука 36: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-2-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

20 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і 2-етинілпіридину.

Сполука 37: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і 3-метоксипропіну.

25 Сполука 38: 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]пент-4-іннітріл.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і пент-4-іннітрилу.

30 Сполука 39: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і проп-2-ін-1-олу.

Сполука 40: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксифенілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

35 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і 1-етиніл-4-метоксибензолу.

Сполука 41: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

40 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і 3-етинілпіридину.

Сполука 42: 4-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-N-метилбензамід.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 4-(N-метиламінокарбоніл)фенілборонової кислоти.

45 Сполука 43: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 3-метоксифенілборонової кислоти.

50 Сполука 44: 9-(2-хлор-феніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-хлорфенілборонової кислоти.

Сполука 45: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

55 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і бут-3-ін-1-олу.

Сполука 46: 9-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

60 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 3-хлорметил-1,5-диметил-1Н-піразолу.

Сполука 47: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1Н-піразол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 3-хлорметил-1-метил-1Н-піразолу.

5 Сполука 48: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метил[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 5-хлорметил-3-метил[1,2,4]оксадіазолу.

10 Сполука 49: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-морфолін-4-ілфеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і 4-морфолінофенілборонової кислоти, і CsF як основи і DMF як розчинника.

15 Сполука 50: 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-4-фторбензамід.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і 5-карбамоіл-2-фторбензолборонової кислоти, і CsF як основи і DMF як розчинника.

20 Сполука 51: 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-5-фторбензамід.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і 3-(амінокарбоніл)-5-фторбензолборонової кислоти, і CsF як основи і DMF як розчинника.

25 Сполука 52: 9-(3,3-диметилбут-1-ініл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 3,3-диметилбут-1-іну.

30 Сполука 53: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 4-етинілпіридину.

Сполука 54: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилізоксазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

35 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 5-хлорметил-3-метилізоксазолу.

Сполука 55: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 2-метилбут-3-ін-2-олу.

40 Сполука 56: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і 2-метокси-3-піридинілборонової кислоти.

Сполука 57: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

45 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і (ціанометил)трифторборату калію.

Сполука 58: 9-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

50 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти.

Сполука 59: 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]піридин-2-карбонітрил.

55 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру 2-ціанопіридин-5-боронової кислоти.

Сполука 60: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

60 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру 6-ізопропоксипіридин-3-боронової кислоти.

Сполука 61: 2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-9-(6-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 6-етоксипіридин-3-боронової кислоти.

5 Сполука 62: 2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-9-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридиніл]морфоліну.

10 Сполука 63: 9-(2,3-диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2,3-диметоксифенілборонової кислоти.

15 Сполука 64: 9-(3-хлор-2-метоксипіридин-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 3-хлор-2-метоксипіридин-4-боронової кислоти.

Сполука 65: 2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-9-(2-метилпіридин-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

20 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного піналового ефіру 2-метилпіридин-4-боронової кислоти.

Сполука 66: 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]ізонікотинонітрил.

25 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного піналового ефіру 4-ціанопіридин-3-боронової кислоти.

Сполука 67: 9-(2,5-диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2,5-диметоксифенілборонової кислоти.

30 Сполука 68: 2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-9-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-5'-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридиніл]піперидин.

35 Сполука 69: 2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-9-(2-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-етоксипіридин-3-боронової кислоти.

40 Сполука 70: 9-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2,6-диметокси-3-піридинборонової кислоти.

Сполука 71: 4-[2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]нікотинонітрил.

45 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного піналового ефіру 3-ціанопіридин-4-боронової кислоти.

Сполука 72: 9-трет-бутоксиметил-2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і трет-бутоксиметилтрифторборату калію.

50 Сполука 73: 2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-9-(2-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-(піролідін-1-іл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину.

55 Сполука 74: 2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-9-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і 2-(1-піролідініл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину.

60

- Сполука 75: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-фенілоксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 2-хлорметил-5-фенілоксазолу.
- 5 Сполука 76: 9-(5-трет-бутилоксазол-2-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 5-трет-бутил-2-хлорметил-5-фенілоксазолу.
- 10 Сполука 77: 9-(5-циклопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 3-хлорметил-5-циклопропіл[1,2,4]оксадіазолу.
- Сполука 78: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-етил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
- 15 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 3-хлорметил-5-етил[1,2,4]оксадіазолу.
- Сполука 79: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 3-хлорметил-5-метил[1,2,4]оксадіазолу.
- 20 Сполука 80: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-ізопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 8 і 3-хлорметил-5-ізопропіл[1,2,4]оксадіазолу.
- 25 Сполука 81: 9-циклопентилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і етинілциклопентану.
- 30 Сполука 82: 9-циклогексилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і етинілциклогексану.
- Сполука 83: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
- 35 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 3-метилбут-1-іну.
- Сполука 84: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-гекс-1-ініл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і гекс-1-іну.
- 40 Сполука 85: 9-[3-(бензилметиламіно)проп-1-ініл]-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і бензилметилпроп-2-ініламіну.
- 45 Сполука 86: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-5-метилгекс-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 5-метилгекс-1-ін-3-олу, і iPr_2NH як основи і THF як розчинника.
- 50 Сполука 87: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і бут-3-ін-2-олу, і iPr_2NH як основи і THF як розчинника.
- Сполука 88: 9-циклопропіл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
- 55 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і циклопропілтрифторборату калію.
- Сполука 89: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.
Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і пент-1-ін-3-олу, і iPr_2NH як основи і THF як розчинника.
- 60

Сполука 90: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 4-метилпент-1-ін-3-олу, і $i\text{Pr}_2\text{NH}$ як основи і THF як розчинника.

5 Сполука 91: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 3-етилпент-1-ін-3-олу, і $i\text{Pr}_2\text{NH}$ як основи і THF як розчинника.

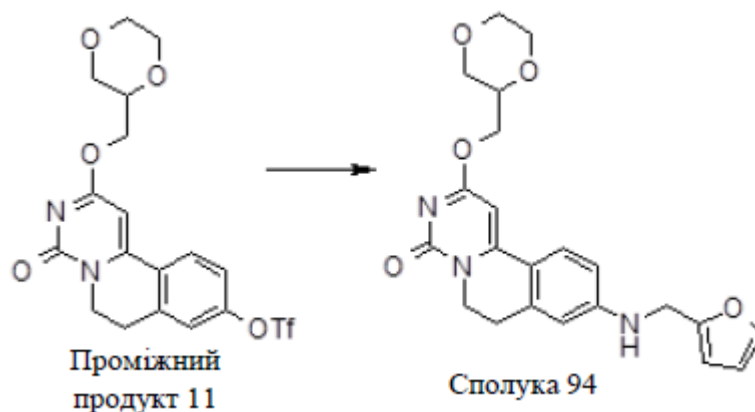
10 Сполука 92: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-фенілбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 2-фенілбут-3-ін-2-олу, і Cs_2CO_3 як основи і MeCN як розчинника при нагріванні зі зворотним холодильником.

15 Сполука 93: 9-(3-бензиламінопроп-1-ініл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і бензилпроп-2-ініл-аміну, і Cs_2CO_3 як основи і MeCN як розчинника при нагріванні зі зворотним холодильником.

20 Сполука 94: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[(фуран-2-ілметил)аміно]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Суспензію проміжного продукту 11 (200 мг, 0,433 ммоль, 1 екв.), фуран-2-ілметанаміну (0,038 мл, 0,433 ммоль, 1 екв.) і Cs_2CO_3 (0,17 г, 0,519 ммоль, 1,2 екв.) у толуолі (4 мл) дегазували з використанням Ag протягом 30 хв., після чого додавали BINAP (\pm) (16 мг, 0,026 ммоль, 0,06 екв.) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 мг, 0,017 ммоль, 0,04 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 65°C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т., додавали BINAP (\pm) (16 мг, 0,026 ммоль, 0,06 екв.) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 мг, 0,017 ммоль, 0,04 екв.) і дегазували реакційну суміш. Реакційну суміш нагрівали до 80°C ще протягом 1 доби. Реакційну суміш охолоджували до к. т., додавали BINAP (\pm) (16 мг, 0,026 ммоль, 0,06 екв.) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 мг, 0,017 ммоль, 0,04 екв.) і дегазували реакційну суміш. Реакційну суміш нагрівали до 80°C ще протягом 1 доби. Реакційну суміш охолоджували до к. т., розбавляли DCM і промивали 0,5н водним KHSO_4 . Водний шар екстрагували DCM, об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Неочищений продукт очищували методом препаративної HPLC-MS [H_2O (98 \rightarrow 2):MeCN (2 \rightarrow 98)/0,1 % HCO_2H] з одержанням сполуки 94.

35 ^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,57-7,48 (1H, д), 7,38 (1H, с), 6,68-6,55 (1H, д), 6,49 (1H, с), 6,35 (1H, с), 6,28 (1H, с), 6,20 (1H, с), 4,60-4,50 (1H, м), 4,38-4,30 (4H, м), 4,22-4,15 (2H, м), 4,03-3,93 (1H, м), 3,95-3,60 (5H, м), 3,55-3,40 (1H, т), 2,98-2,85 (2H, м).

MW (розрах.): 409,4; MW (отриман.): 410,2 (M+1).

40 Сполука 95: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру 1-етил-1H-піразол-4-боронової кислоти.

Сполука 96: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1H-піразол-4-іл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

45 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і складного пінаколового ефіру 1-(3-метилбутил)-1H-піразол-4-боронової кислоти.

Сполука 97: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метилфуран-2-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного піналового ефіру 2-метилфуран-5-боронової кислоти.

Сполука 98: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксигекс-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і гекс-1-ін-3-олу, і Cs_2CO_3 як основи і MeCN як розчинника при нагріванні зі зворотним холодильником.

Сполука 99: 9-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного піналового ефіру 3,5-диметилпіразол-4-боронової кислоти.

Сполука 100: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного піналового ефіру піразол-4-боронової кислоти.

Сполука 101: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-пропіл-1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і складного піналового ефіру 1-пропіл-1Н-піразол-4-боронової кислоти.

Сполука 102: 2-[2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 10 і складного піналового ефіру 2-ціанофенілборонової кислоти.

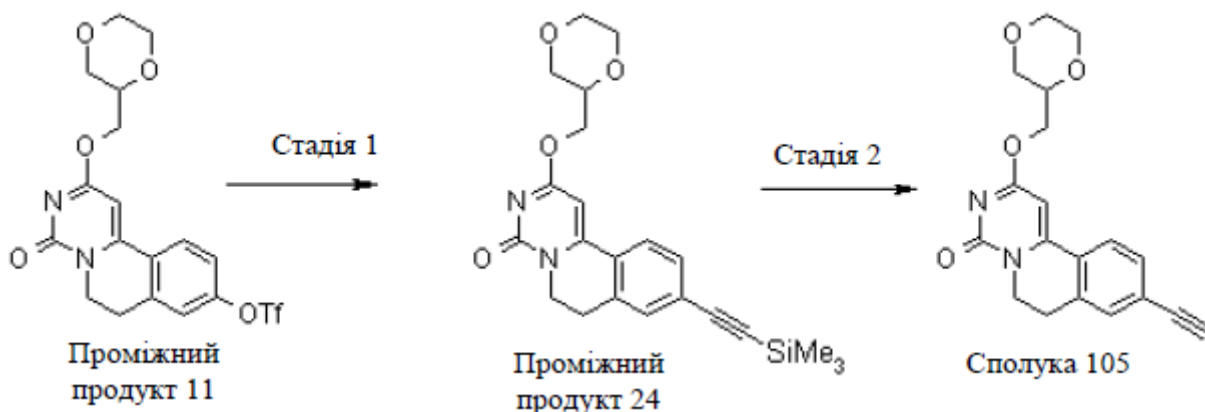
Сполука 103: 2-[2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 9 і складного піналового ефіру 2-ціанофенілборонової кислоти.

Сполука 104: 9-(5-циклопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 7 і 3-хлорметил-5-циклопропіл[1,2,4]оксадіазолу.

Сполука 105: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-етиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-проп-1-ініл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 24).

Проміжний продукт 24, 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-проп-1-ініл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он, синтезували відповідно до загального способу Е з використанням проміжного продукту 11 і етинілтриметилсилану.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,66-7,61 (1H, м), 7,47-7,43 (1H, м), 7,42-7,38 (1H, м), 6,37 (1H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,23-4,16 (2H, м), 4,04-3,93 (1H, м), 3,90-3,60 (4H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,02-2,97 (1H, м), 0,27 (7H, с).

MW (розрах.): 410,5; MW (отриман.): 411,4 (M+1).

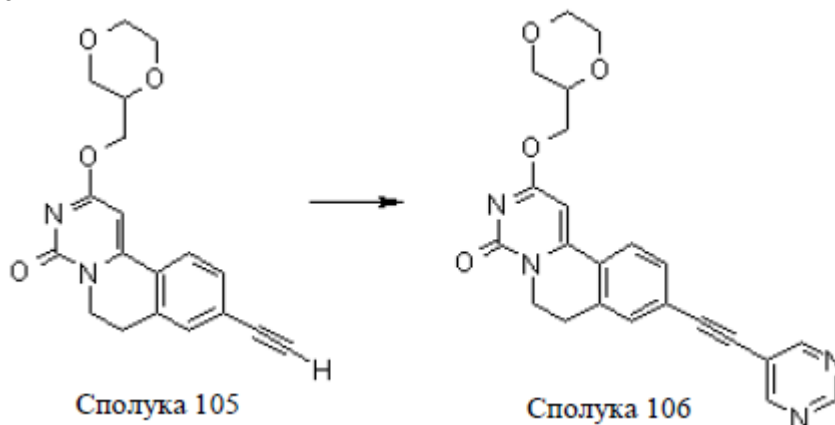
Стадія 2: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-етиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 105).

До розчину проміжного продукту 24 (1,39 г, 3,39 ммоль, 1 екв.) у THF (40 мл) по краплях додавали при 0°C TBAF (4,06 мл, 4,06 ммоль, 1,2 екв.) і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. при 0°C. Реакційну суміш потім упарювали досуха і повторно розчиняли залишок у 1н HCl. Водну фазу екстрагували DCM, об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, і випарювали розчинник в умовах вакууму. Неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0→5 % MeOH у DCM, з одержанням сполуки 105.

(¹H, CDCl₃) δ м. ч. 7,65 (1H, с), 7,51-7,46 (1H, м), 7,45-7,41 (1H, м), 6,37 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, с), 4,04-3,94 (1H, м), 3,90-3,61 (5H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,25 (1H, с), 3,00 (2H, с).

MW (розрах.): 330,3; MW (отриман.): 331.

Сполука 106: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-2-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Сполуку 105 (50 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) розчиняли в DMF (3 мл), додавали 5-бромпіримідин (47 мг, 0,30 ммоль, 2 екв.), а потім TEA (0,062 мл, 0,44 ммоль, 3 екв.), і дегазували суміш. Додавали Pd(PPh₃)₃Cl₂ (5 мг, 0,0074 ммоль, 0,05 екв.) і CuI (6 мг, 0,029 ммоль, 0,2 екв.), нагрівали реакційну суміш при 80°C протягом 16 год., леткі речовини випарювали досуха, і очищували неочищений продукт методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0→5 % MeOH у DCM, з одержанням сполуки 106.

Сполука 107: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і фенілпроп-2-ініламіну, і iPr₂NH як основи і THF як розчинника.

Сполука 108: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 1-піридин-3-ілпроп-2-ін-1-олу.

Сполука 109: 9-циклопентилоксиметил-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 11 і циклопентилоксиметилтрифторборату калію.

Сполука 110: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 111: 9-циклопропілетиніл-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 10 і етинілциклопропану.

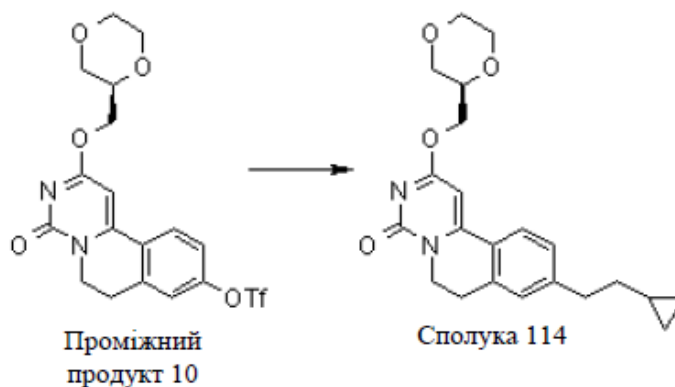
Сполука 112: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і 3-метилбут-1-іну.

Сполука 113: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-імідазол-1-ілпроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 11 і 1-проп-2-ініл-1H-імідазолу.

Сполука 114: 9-(2-циклопропілетил)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



У круглодонну колбу в атмосфері N_2 завантажували проміжний продукт 10 (2 г, 4,33 ммоль, 1 екв.), проміжний продукт 20 (1,1 г, 6,5 ммоль, 1,5 екв.), K_2CO_3 (1,8 г, 13 ммоль, 3 екв.), $Pd(OAc)_2$ (19 мг, 0,087 ммоль, 0,02 екв.), $RuPhos$ (81 мг, 0,173 ммоль, 0,04 екв.), толуол (30 мл) і H_2O (3

мл). Суміш дегазували з використанням N_2 і нагрівали при $80^\circ C$ протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т., гасили додаванням насиченого сольового розчину й екстрагували $EtOAc$. Органічний шар сушили над $MgSO_4$ і упарювали досуха. Неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 70→90 % $EtOAc$ у гептані з одержанням сполуки 114.

1H , $CDCl_3$) δ м. ч. 7,64-7,58 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,03-3,95 (1H, м), 3,90-3,61 (5H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,02-2,95 (2H, м), 2,81-2,72 (2H, м), 1,59-1,49 (2H, м), 0,77-0,64 (1H, м), 0,49-0,42 (2H, м), 0,10-0,02 (2H, м).

MW (розрах.): 382,5; MW (отриман.): 383,4 (M+1).

Сполука 115: 9-циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 10 і циклопентоксиметилтрифторборату калію.

Сполука 116: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 117: 9-алілокси-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 118: 9-алілокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 119: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 10 і проміжного продукту 14.

Сполука 120: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-{3-[(піридин-3-ілметил)аміно]проп-1-ініл}-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Г з використанням проміжного продукту 11 і проп-2-ін-1-іл(піридин-3-ілметил)аміну.

Сполука 121: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-пентил-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Цю сполуку одержували відповідно до загального способу І з використанням сполуки 111.

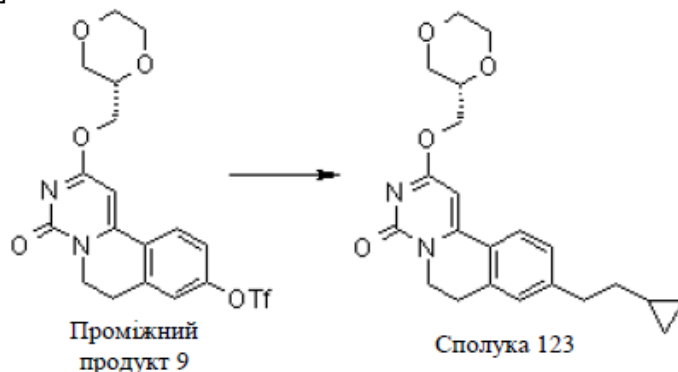
Сполука 122: 9-циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Проміжний продукт 9 (13,5 г, 29,20 ммоль, 1 екв.) розчиняли в дегазованому DMF (1000 мл) в атмосфері азоту, додавали етинілциклопропан (3,5 г, 53,00 ммоль, 1,8 екв.), а потім $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (1,11 г, 1,58 ммоль, 0,05 екв.), CuI (1,9 г, 9,98 ммоль, 0,34 екв.) і TEA (12,5 мл, 89,7 ммоль, 3,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при $80^\circ C$ і 15 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували в умовах вакууму. Потім неочищений продукт очищували розтиранням з гарячим $iPrOH$ з одержанням сполуки 122.

1H , $CDCl_3$) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 7,31 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,02-3,98 (1H, м), 3,89-3,66 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,59-1,48 (1H, м), 0,98-0,81 (4H, м).

MW (розрах.): 378,4; MW (отриман.): 379,4.

ee=98,3 %
 Сполука 123: 9-(2-циклопропілетил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он.



5 У круглодонну колбу завантажували проміжний продукт 9 (2,08 г, 4,51 ммоль, 1 екв.), проміжний продукт 20 (1,35 г, 7,67 ммоль, 1,7 екв.), K_2CO_3 (1,87 г, 13,53 ммоль, 3 екв.), $Pd(OAc)_2$ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,02 екв.), RuPhos (84 мг, 0,18 ммоль, 0,04 екв.), толуол (30 мл) і H_2O (3 мл). Суміш дегазували з використанням N_2 і нагрівали при $80^\circ C$ протягом 1,5 доби. Реакційну суміш охолоджували до к. т., додавали ще деяку кількість 2-циклопропілетилтрифторборату калію (0,3 екв.), $Pd(OAc)_2$ (0,02 екв.), RuPhos (0,04 екв.), реакційну суміш дегазували і нагрівали при $80^\circ C$ протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т., гасили додаванням H_2O і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над $MgSO_4$ і упарювали досуха. Неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 80→90 % EtOAc у гептані, з одержанням сполуки 123.

15 1H , $CDCl_3$) δ м. ч. 7,64-7,58 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,03-3,95 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,03-2,95 (2H, м), 2,81-2,73 (2H, м), 1,59-1,50 (2H, м), 0,71 (1H, с), 0,49-0,42 (2H, м), 0,09-0,03 (2H, м).

MW (розрах.): 382,5; MW (отриман.): 383,4.

20 Сполука 124: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 9 і проміжного продукту 15.

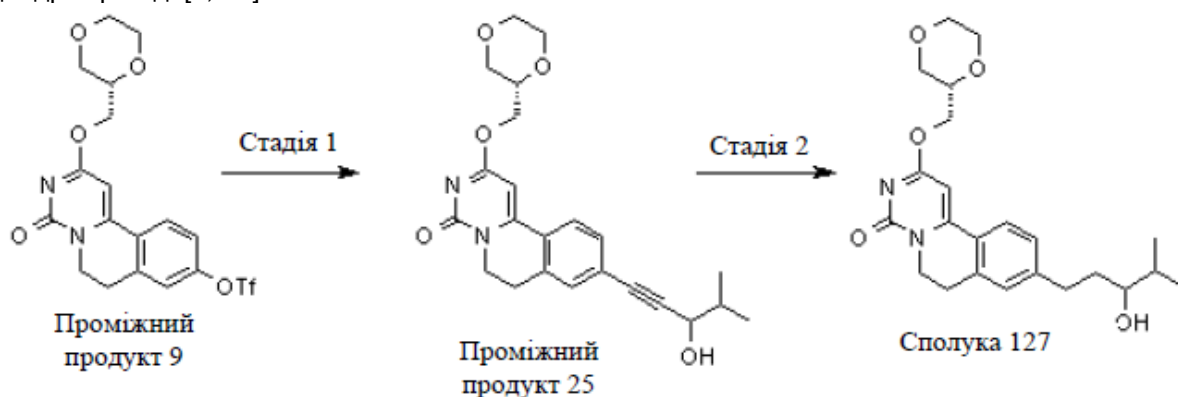
Сполука 125: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилоксетан-3-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он.

25 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу Е з використанням проміжного продукту 9 і проміжного продукту 16.

Сполука 126: 9-(2,2-диметилбутиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

30 Сполука 127: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 25)

35 Проміжний продукт 25 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 9, 4-метилпент-1-ін-3-олу, iPr_2NH як основи і THF як розчинника.

(¹H, CDCl₃) δ м. ч. 7,65-7,60 (1H, д), 7,48-7,40 (1H, м), 7,37 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50-4,30 (3H, м), 4,25-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (1H, м), 3,92-3,60 (6H, м), 3,68-3,40 (1H, м), 3,05-2,92 (2H, м), 2,10-1,95 (1H, м), 1,93-1,80 (1H, м), 1,15-1,00 (6H, м).

MW (розрах.): 410,5; MW (отриман.): 411,2 (M+1).

5 Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 127)

Сполуку 127 одержували відповідно до загального способу І з використанням проміжного продукту 25.

10 Сполука 128: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етилгексиламіно)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу J з використанням проміжного продукту 13 і 2-етилгексаналю.

Сполука 129: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксіетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

15 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 6 і 1-бром-2-метоксіетану, і без використання KI у цьому експерименті.

Сполука 130: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етоксіетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

20 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 6 і 1-бром-2-етоксіетану, і без використання KI у цьому експерименті.

Сполука 131: 9-циклопропілметокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 6 і бромметилциклопропану, і без використання KI у цьому експерименті.

25 Сполука 132: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-фторетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 6 і 1-бром-2-фторетану, і без використання KI у цьому експерименті.

30 Сполука 133: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-метоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 134: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-етоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

35 Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу K з використанням проміжного продукту 21 і 1-бром-2-етоксіетану.

Сполука 135: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-фторетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу K з використанням проміжного продукту 21 і 1-бром-2-фторетану.

40 Сполука 136: 9-(2,2-диметилпропоксиметил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 9 у суміші DME/H₂O (2/1) у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хв. і проміжного продукту 17.

45 Сполука 137: 9-циклогексилоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 9 і циклогексилоксиметилтрифторборату калію в суміші DME/H₂O (2/1) у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хв.

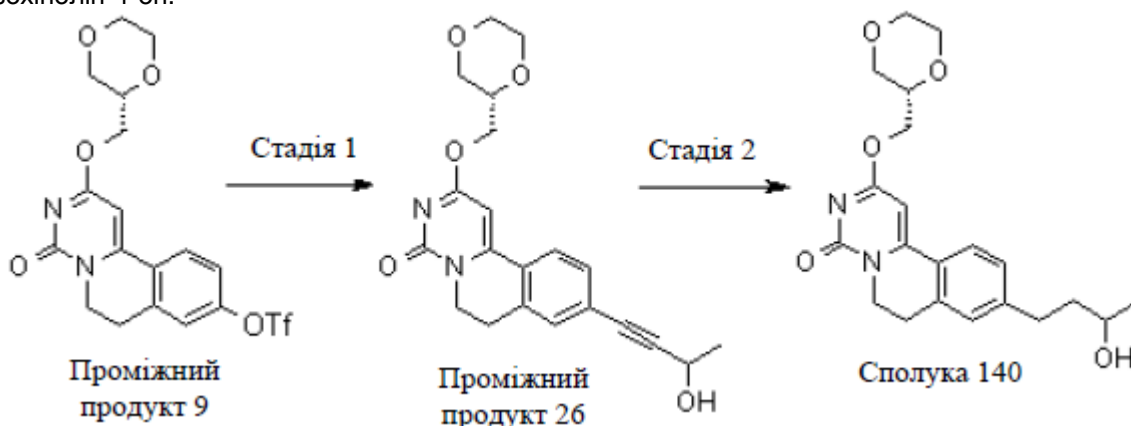
50 Сполука 138: 9-циклопропілметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 9 у суміші DME/H₂O (2/1) у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хв. і проміжного продукту 18.

55 Сполука 139: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу F з використанням проміжного продукту 6 і 2-бромметилтетрагідропірану, і без використання KI у цьому експерименті.

Сполука 140: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



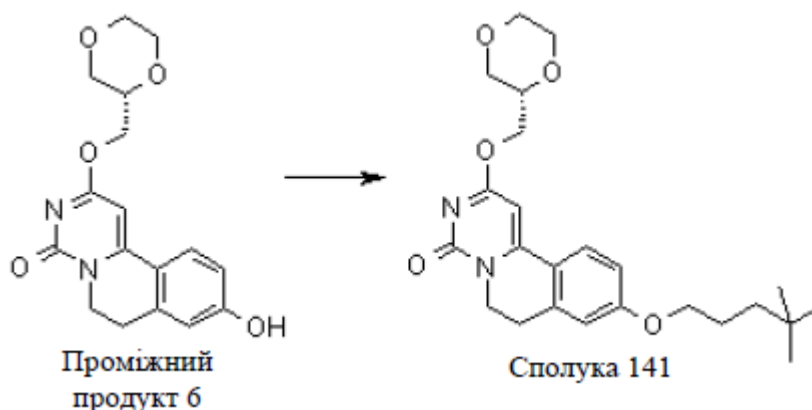
Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 26).

Проміжний продукт 26 одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і бут-3-ін-2-олу; неочищений продукт використовували на наступній стадії без охарактеризації.

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 140).

Сполуку 140 одержували за допомогою загального способу I з використанням проміжного продукту 26.

Сполука 141: 9-(4,4-диметилпентилокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

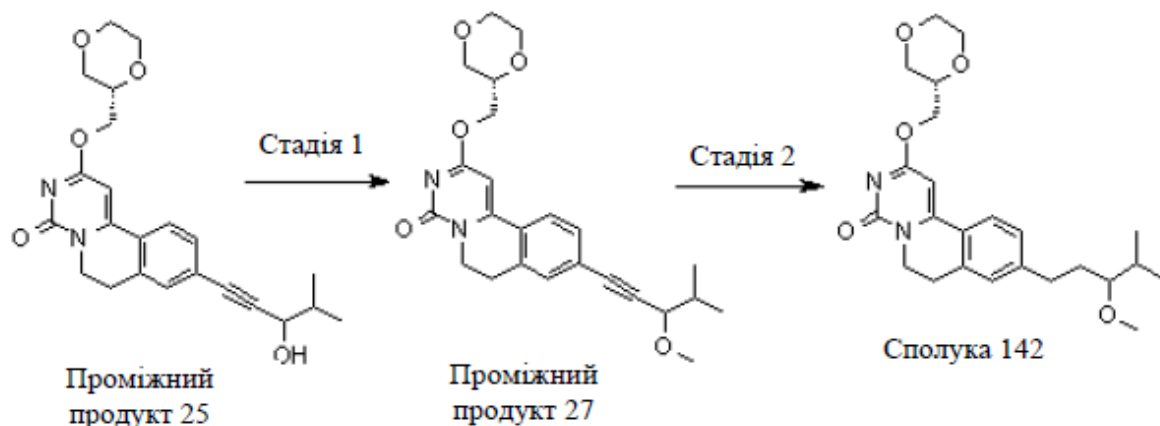


Проміжний продукт 6 (0,1 г, 0,303 ммоль, 1 екв.), 4,4-диметилпентан-1-ол (35 мг, 0,303 ммоль, 1 екв.) і PPh_3 (95 мг, 0,363 ммоль, 1,2 екв.) суспендували в 1,4-діоксані (5 мл), і дегазували суміш з використанням N_2 . По краплях додавали DIAD (0,065 мл, 0,333 ммоль, 1,1 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш випарювали досуха, і очищували залишок методом препаративної TLC, елюючи EtOAc, з одержанням сполуки 141.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,70-7,58 (1H, д), 6,95-6,82 (1H, д), 6,77 (1H, с), 6,27 (1H, с), 4,50-4,32 (2H, м), 4,38-4,15 (2H, м), 4,05-3,92 (3H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,55-3,42 (1H, т), 3,05-2,92 (2H, м), 1,85-1,70 (2H, м), 1,40-1,30 (2H, м), 0,92 (9H, з).

MW (розрах.): 428,5; MW (отриман.): 429,2 (M+1).

Сполука 142: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 27)

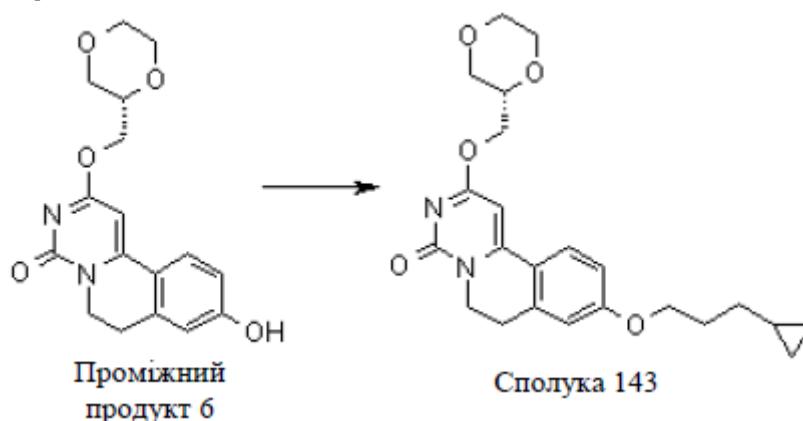
Проміжний продукт 27 одержували відповідно до загального способу Н з використанням проміжного продукту 25.

MW (розрах.): 424,5; MW (отриман.): 425,2 (M+1).

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 142).

Сполуку 142 одержували відповідно до загального способу І з використанням проміжного продукту 27.

Сполука 143: 9-(3-циклопропілпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Проміжний продукт 6 (2,12 г, 2,42 ммоль, 1 екв.), 4,4-диметилпентан-1-ол (0,77 г, 7,71 ммоль, 1,2 екв.) і PPh_3 (2,02 г, 7,71 ммоль, 1,2 екв.) суспендували в 1,4-діоксані (50 мл), і дегазували суміш із використанням N_2 . По краплях додавали DIAD (1,56 мл, 7,71 ммоль, 1,1 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого сольового розчину й екстрагували EtOAc, органічну фазу сушили над MgSO_4 і упарювали досуха. Сполуку 143 одержували шляхом очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 60→100 % EtOAc у гептані.

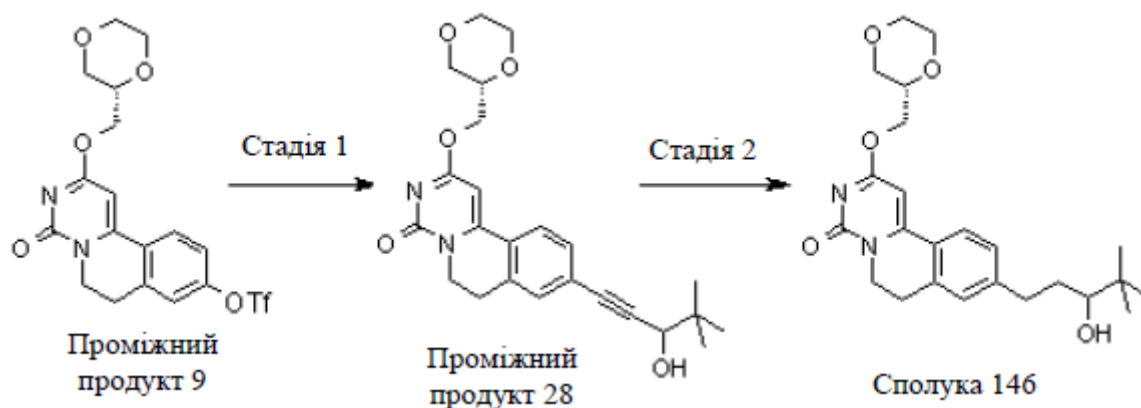
^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,66-7,60 (1H, м), 6,91-6,86 (1H, м), 6,80-6,76 (1H, м), 6,28 (1H, с), 4,48-4,35 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,11-4,04 (2H, м), 4,02-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,03-2,94 (2H, м), 1,98-1,88 (2H, м), 1,45-1,36 (2H, м), 0,78-0,66 (1H, м), 0,50-0,43 (2H, м), 0,09-0,03 (2H, м).

MW (розрах.): 412,5; MW (отриман.): 413,5.

Сполука 145: 9-циклогексиламіно-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу J з використанням проміжного продукту 13 і циклогексанону.

Сполука 146: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4,4-диметилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 28).

Проміжний продукт 28 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 9.

MW (розрах.): 424,5; MW (отриман.): 425,4 (M+1).

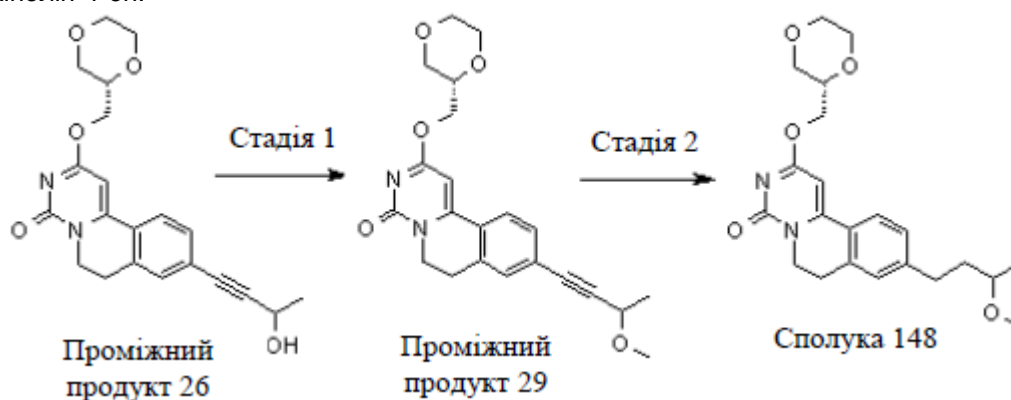
Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 146).

Сполуку 146 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 28.

Сполука 147: 9-циклопентилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 9 у суміші DME/H₂O (2/1) у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 20 хв. і проміжного продукту 19.

Сполука 148: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 29)

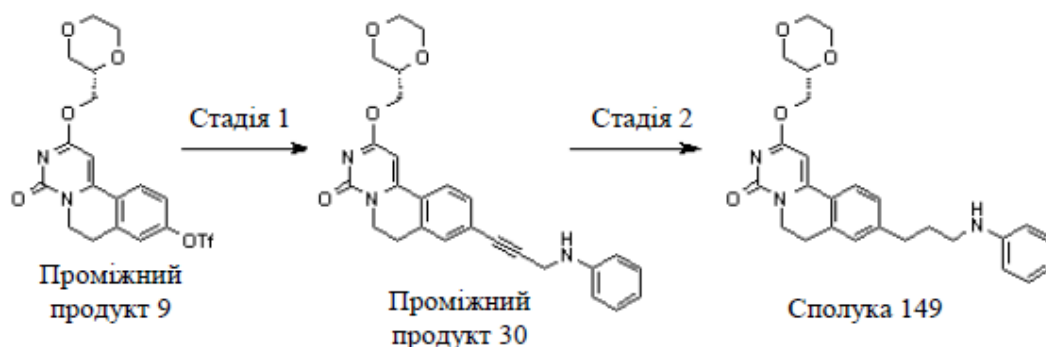
Проміжний продукт 29 одержували відповідно до загального способу H з використанням проміжного продукту 26.

MW (розрах.): 396,4; MW (отриман.): 397,2 (M+1).

Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 148)

Сполуку 148 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 29.

Сполука 149: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 30)

Проміжний продукт 30 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і фенілпроп-2-ініламіну.

MW (розрах.): 443,5; MW (отриман.): 444,2 (M+1).

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 149)

Сполуку 149 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 30.

Сполука 150: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 31)

Проміжний продукт 31 одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 9, пент-4-ін-2-олу, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ як основи і THF як розчинника.

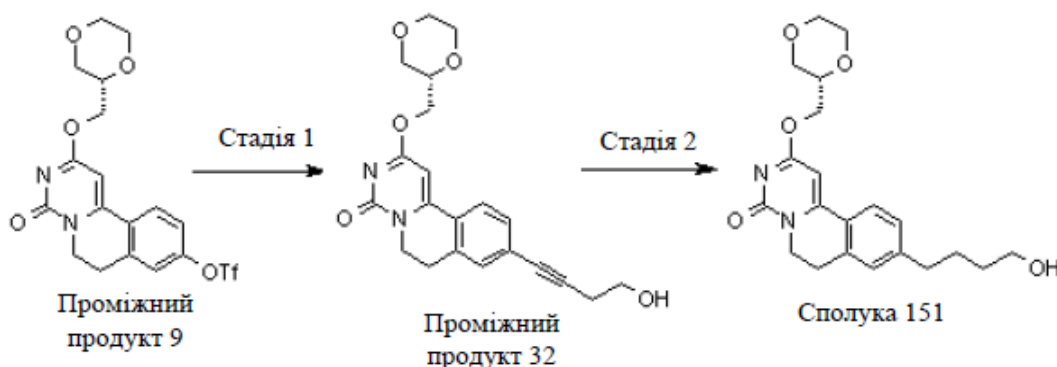
MW (розрах.): 396,4; MW (отриман.): 397,2 (M+1).

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 150)

Сполуку 150 одержували за допомогою загального способу I з використанням проміжного продукту 31.

Стадія 2

Сполука 151: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 32)

Проміжний продукт 32 одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 9, бут-3-ін-1-олу, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ як основи і THF як розчинника.

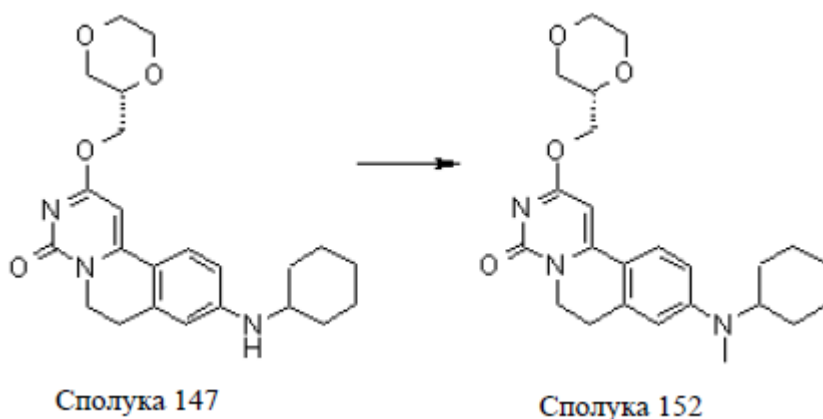
5 $(^1\text{H}, \text{CDCl}_3)$ δ м. ч. 7,70-7,65 (1H, м), 7,45-7,35 (1H, м), 7,34 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,50-4,32 (2H, м), 4,28-4,10 (2H, м), 4,05-3,90 (1H, м), 3,95-3,60 (7H, м), 3,55-3,40 (1H, м), 3,05-2,90 (2H, м), 2,80-2,65 (2H, м), 2,00-1,80 (1H, м).

MW (розрах.): 382,4; MW (отриман.): 383,2 (M+1).

10 Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 151).

Сполуку 151 одержували за допомогою загального способу I з використанням проміжного продукту 32.

Сполука 152: 9-(циклогексилметиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



15

До сполуки 147 (38 мг, 0,092 ммоль, 1 екв.) і NaH (6 мг, 0,15 ммоль, 1,6 екв.) у DMF (5 мл) додавали MeI (0,007 мг, 0,11 ммоль, 1,2 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 16 год. До реакційної суміші додавали ще небагато NaH (6 мг, 0,15 ммоль, 1,6 екв.) і MeI (0,07 мг, 0,11 ммоль, 1,2 екв.), і перемішували її ще протягом 2 діб. Суміш гасили додаванням насиченого сольового розчину й екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над MgSO_4 і упарювали досуха. Залишок очищували методом препаративної HPLC-MS з одержанням сполуки 152.

20

$(^1\text{H}, \text{CDCl}_3)$ δ м. ч. 7,57-7,50 (1H, м), 6,71 (1H, д), 6,53 (1H, шир. с), 6,21 (1H, с), 4,51-4,33 (2H, м), 4,26-4,14 (2H, м), 4,06-3,93 (1H, м), 3,92-3,56 (6H, м), 3,56-3,41 (1H, м), 3,00-2,90 (2H, м), 2,88 (3H, с), 2,04-1,63 (2H, м), 1,60-1,31 (5H, м), 1,28-1,08 (1H, м).

25

MW (розрах.): 425,5; MW (отриман.): 426,4.

Сполука 153: 9-(циклогексилметиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу J з використанням проміжного продукту 13 і циклогексанкарбальдегіду.

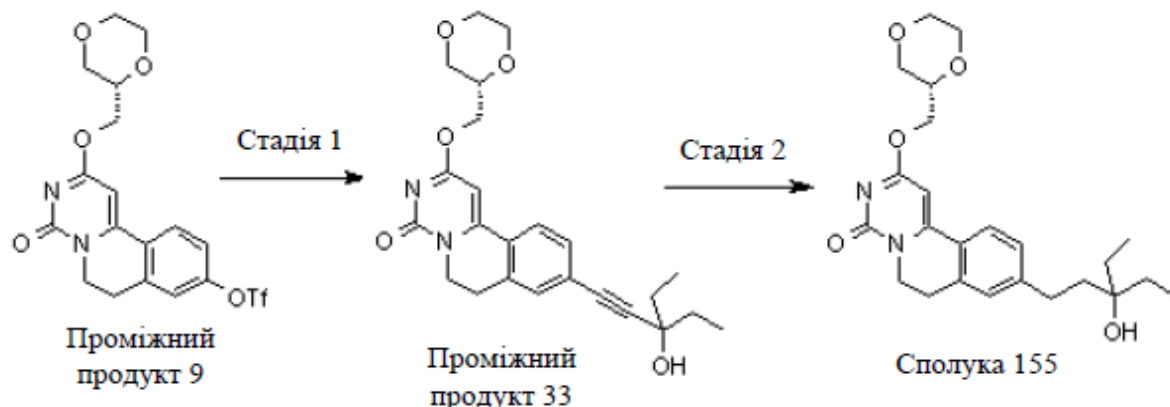
30

Сполука 154: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[(тетрагідропіран-4-ілметил)аміно]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу J з використанням проміжного продукту 13 і тетрагідропіран-4-карбальдегіду.

35

Сполука 155: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 33)

Проміжний продукт 33 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і 3-етилпент-1-ін-3-олу.

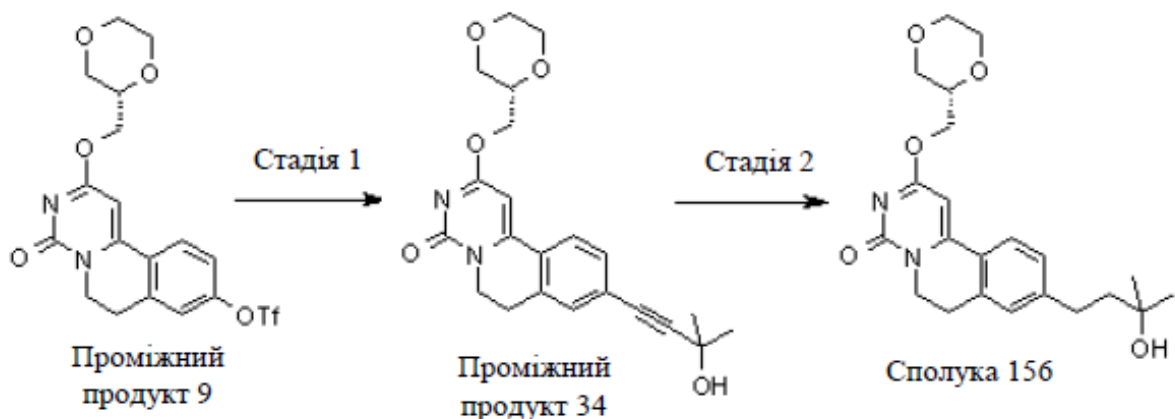
^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,51-7,46 (1H, м), 7,28-7,24 (1H, м), 7,22-7,19 (1H, м), 6,20 (1H, с), 4,30-4,19 (2H, м), 4,08-4,00 (2H, м), 3,87-3,79 (1H, м), 3,75-3,47 (5H, м), 3,39-3,30 (1H, м), 3,03 (1H, шир. с), 2,88-2,80 (2H, м), 1,746-1,56 (4H, м), 0,97 (6H, с).

MW (розрах.): 424,5; MW (отриман.): 425,5 (M+1).

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 155).

Сполуку 155 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 33.

Сполука 156: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 34)

Проміжний продукт 34 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і 2-метилбут-3-ін-2-олу.

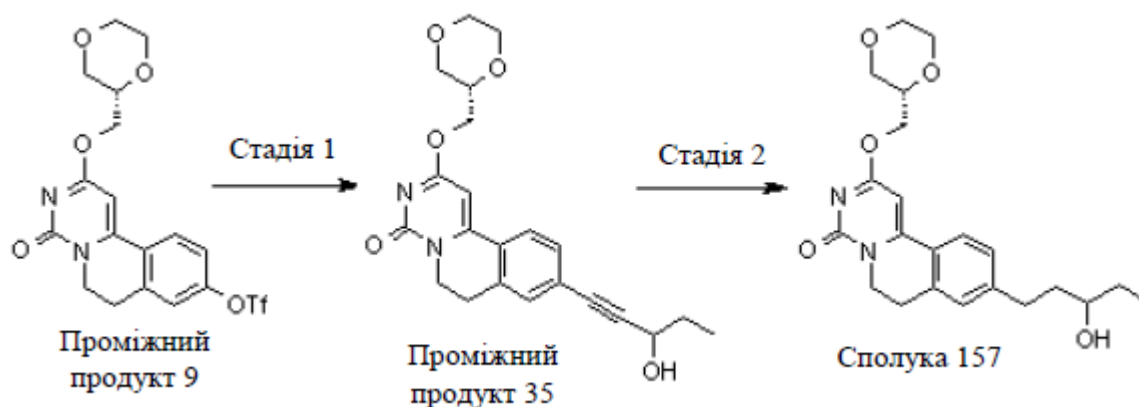
^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,58 (1H, д), 7,38-7,33 (1H, м), 7,32-7,29 (1H, м), 6,32 (1H, с), 4,43-4,32 (2H, м), 4,18-4,12 (2H, м), 3,99-3,91 (1H, м), 3,87-3,58 (5H, м), 3,50-3,42 (1H, м), 2,97-2,90 (2H, м), 1,60 (6H, с).

MW (розрах.): 396,4; MW (отриман.): 397,3 (M+1).

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 156)

Сполуку 156 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 34.

Сполука 157: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 35)

Проміжний продукт 35 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і пент-1-ін-3-олу.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,62-7,57 (1H, м), 7,41-7,35 (1H, м), 7,33 (1H, с), 6,34 (1H, с), 4,60-4,53 (1H, м), 4,45-4,33 (2H, м), 4,20-4,14 (2H, м), 4,00-3,92 (1H, м), 3,88-3,59 (5H, м), 3,51-3,42 (1H, м), 2,99-2,90 (2H, м), 1,90-1,74 (2H, м), 1,07 (3H, т).

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 157)

Сполуку 157 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 35.

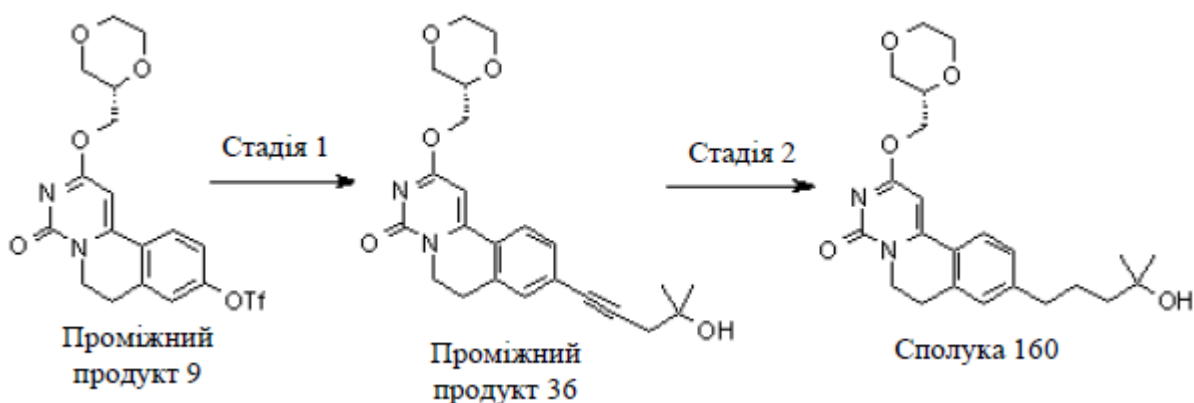
Сполука 158: 9-(2,2-диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Синтез повністю описаний вище.

Сполука 159: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу L з використанням проміжного продукту 6 і складного тетрагідропіран-4-ілметилового ефіру метансульфонової кислоти.

Сполука 160: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 36)

Проміжний продукт 36

У флакон завантажували проміжний продукт 9 (0,15 г, 0,324 ммоль, 1 екв.), 2-метил-5-триметилсиланілпент-4-ін-2-ол (66 мг, 0,389 ммоль, 1,2 екв.), CuI (2,5 мг, 0,013 ммоль, 0,04 екв.), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,41 мл, 2,92 ммоль, 9 екв.) і THF (2 мл). Розчин продували Ar протягом 15 хв., і додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (11 мг, 0,016 ммоль, 0,05 екв.) і TBAF (0,39 мл, 0,39 ммоль, 1,2 екв., 1M у THF). Флакон герметизували і нагрівали реакційну суміш до 80°C протягом 16 год. Реакційну суміш випарювали досуха, і очищували неочищений продукт методом препаративної TLC

[DCM/MeOH, 98/2] з одержанням проміжного продукту 36, 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,70-7,58 (1H, м), 7,45-7,38 (1H, м), 7,35 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,50-4,30 (2H, м), 4,28-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (1H, м), 3,95-3,55 (5H, м), 3,55-3,40 (1H, м), 3,05-2,95 (2H, м), 2,62 (2H, с), 1,39 (6H, с).

MW (розрах.): 410,5; MW (отриман.): 411,4.

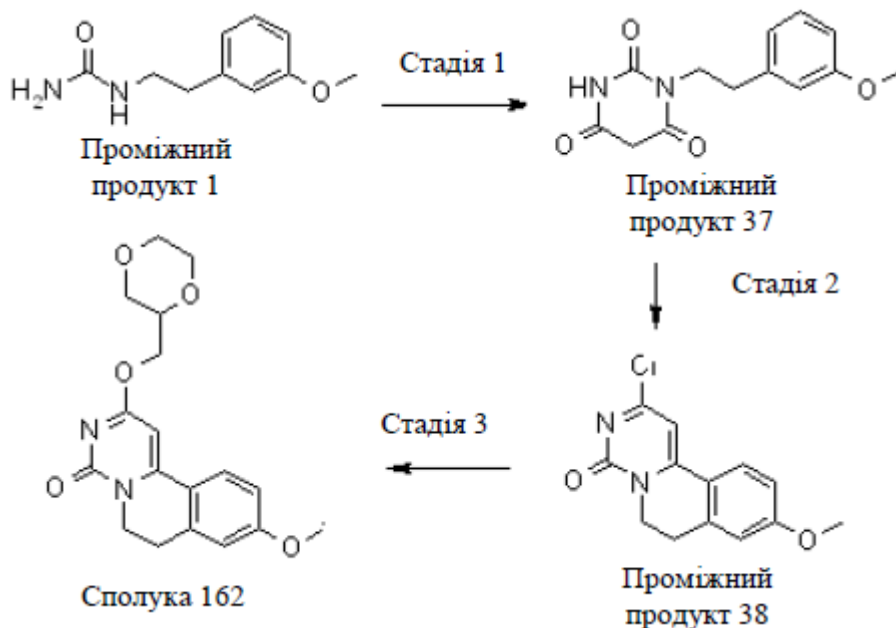
Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 160)

Сполуку 160 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 36.

Сполука 161: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу E з використанням проміжного продукту 9 і 4-(тетрагідропіранілметокси)метилтрифторборату калію.

Сполука 162: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-метокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 1-[2-(3-метоксифеніл)етил]піримідин-2,4,6-трион (проміжний продукт 37)

До дегазованого EtOH (18 мл) додавали натрій (236 мг, 10,2 ммоль, 2 екв.), після повного розчинення натрію додавали етилмалонат (1,56 мл, 10,2 ммоль, 2 екв.) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 1 год. Потім додавали проміжний продукт 1 (995 мг, 5,12 ммоль, 1 екв.) у EtOH (4 мл), а потім нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 1 доби. Цільовий проміжний продукт 37, 1-[2-(3-метоксифеніл)етил]піримідин-2,4,6-трион, випадав в осад при додаванні 2N соляної HCl, його фільтрували, промивали H_2O і, на завершення, сушили.

^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ м. ч. 7,27-7,18 (1H, м), 6,84-6,72 (3H, м), 3,92-3,83 (2H, м), 3,75 (3H, с), 3,62 (2H, с), 2,80-2,70 (2H, м).

MW (розрах.): 262,3; MW (отриман.): 263,3 (M+1).

Стадія 2: 2-хлор-9-метокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 38)

Проміжний продукт 37 (920 мг, 3,51 ммоль, 1 екв.) нагрівали в POCl_3 (5 мл) при 50°C протягом 2 доби. Леткі речовини випарювали в умовах вакууму, залишок розчиняли в DCM і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , після чого сушили над MgSO_4 . Після випарювання органічної фази одержували проміжний продукт 38, 2-хлор-9-метокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,73-7,66 (1H, м), 6,98-6,90 (1H, м), 6,85-6,80 (1H, м), 6,69 (1H, с), 4,00-4,20 (2H, м), 3,91 (3H, с), 3,04 (2H, м).

Стадія 3: 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-метокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 162)

[1,4]Діоксан-2-ілметанол (42 мг, 0,36 ммоль, 2 екв.) розчиняли в DCM (3 мл) і NaN (14 мг, 0,36 ммоль, 2 екв., 60 % у мінеральному маслі). Через 30 хв. до суміші додавали проміжний

продукт 38 (50 мг, 0,18 ммоль, 1 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 16 год. Реакційну суміш випарювали досуха, і очищували неочищений продукт методом препаративної HPLC-MS з одержанням сполуки 162.

¹H, CDCl₃) δ м. ч. 7,68-7,62 (1H, м), 6,95-6,87 (1H, м), 6,82-6,77 (1H, м), 6,29 (1H, с), 4,51-4,35 (2H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 4,05-3,92 (1H, м), 3,91-3,60 (8H, м), 3,55-3,44 (1H, м), 3,04-2,94 (2H, м). MW (розрах.): 344,4; MW (отриман.): 345,0.

Сполука 163: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу L з використанням проміжного продукту 6 і складного оксетан-3-ілметилового ефіру метансульфонової кислоти.

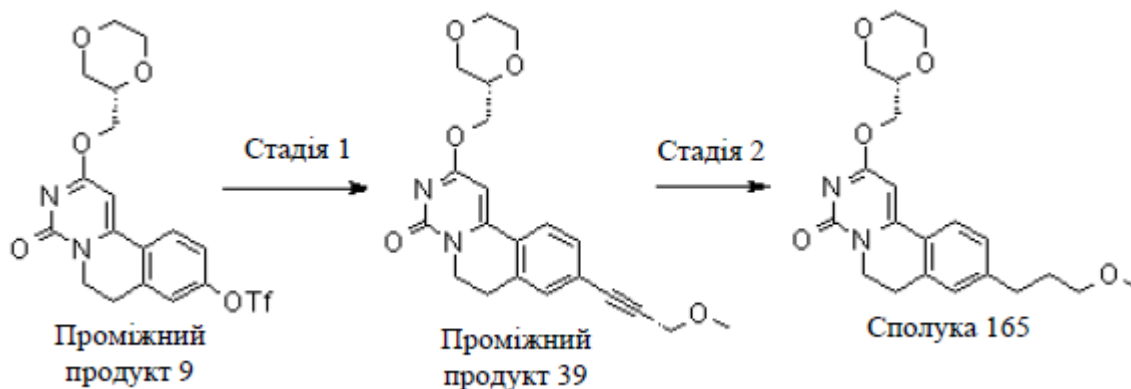
Сполука 164: 9-(3-циклопропілпропокси)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он

Розчин проміжного продукту 6 (1,15 г, 3,48 ммоль, 1 екв.) і 3-циклопропан-1-олу (0,349 г, 3,48 ммоль, 1 екв.) у 1,4-діоксані дегазували з використанням аргону протягом 10 хв. Додавали PPh₃ (1,096 г, 4,18 ммоль, 1,2 екв.), і дегазували реакційну суміш з використанням аргону ще протягом 5 хв. При 0°C по краплях додавали DIAD (0,745 мл, 3,83 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 16 год. Додавали 3-циклопропілпропан-1-ол (0,150 мг, 1,49 ммоль, 0,43 екв.) і PPh₃ (0,30 г, 1,14 ммоль, 0,33 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0°C, і додавали DIAD (0,350 мл, 1,80 ммоль, 5,2 екв.). Через 1 год. при к. т. реакційну суміш концентрували в умовах вакууму, і очищували неочищений продукт методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 164.

¹H, DMSO-d₆) δ м. ч. 7,93 (1H, д), 6,97-6,92 (2H, м), 6,53 (1H, с), 4,24-4,23 (2H, м), 4,08 (2H, т), 4,00 (2H, т), 3,98-3,74 (3H, м), 3,68-3,57 (2H, м), 3,51-3,48 (1H, м), 3,37 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,84-1,80 (2H, м), 1,36-1,30 (2H, м), 0,81-0,63 (1H, м), 0,42-0,39 (2H, м), 0,04-0,02 (2H, м).

MW (розрах.): 412,5; MW (отриман.): 413,0 (M+1).

Сполука 165: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 39)

Проміжний продукт 39 одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і 3-метоксипропіну.

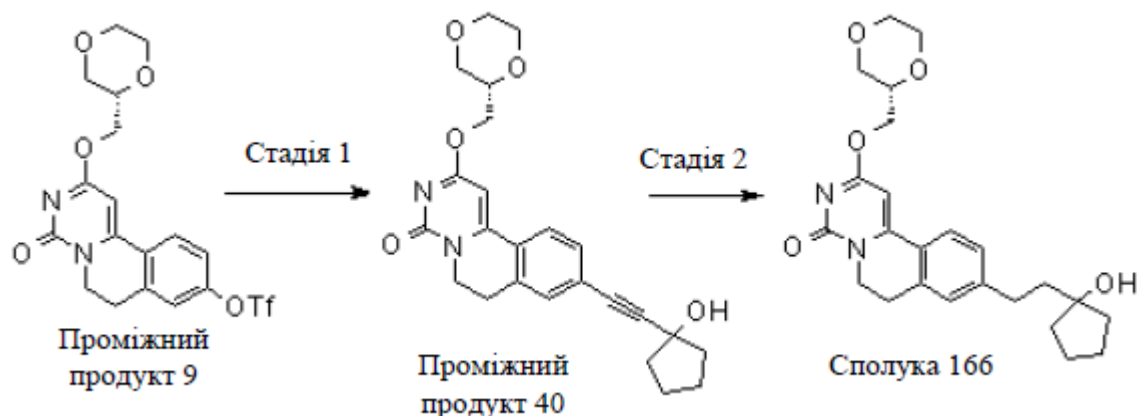
¹H, CDCl₃) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,48 (1H, д), 7,42 (1H, с), 6,40 (1H, с), 4,50-4,41 (2H, м), 4,38 (2H, с), 4,23 (2H, т), 4,05-3,98 (1H, м), 3,89-3,70 (5H, м), 3,55-3,50 (4H, м), 3,03 (2H, т).

MW (розрах.): 382,4; MW (отриман.): 383,4 (M+1).

Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 165)

Сполуку 165 одержували за допомогою загального способу I з використанням проміжного продукту 39.

Сполука 166: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[2-(1-гідроксипентил)етил]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-гідроксициклопентилетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 40)

Проміжний продукт 40 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 9 і 3-метоксипропіну.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,54 (1H, д), 7,31 (1H, д), 7,26 (1H, с), 6,28 (1H, с), 4,39-4,30 (2H, м), 4,12 (2H, т), 3,95-3,91 (1H, м), 3,82-3,58 (5H, м), 3,50 (1H, м), 3,16 (1H, с), 2,89 (2H, т), 2,05-1,98 (4H, м), 1,90-1,70 (4H, м).

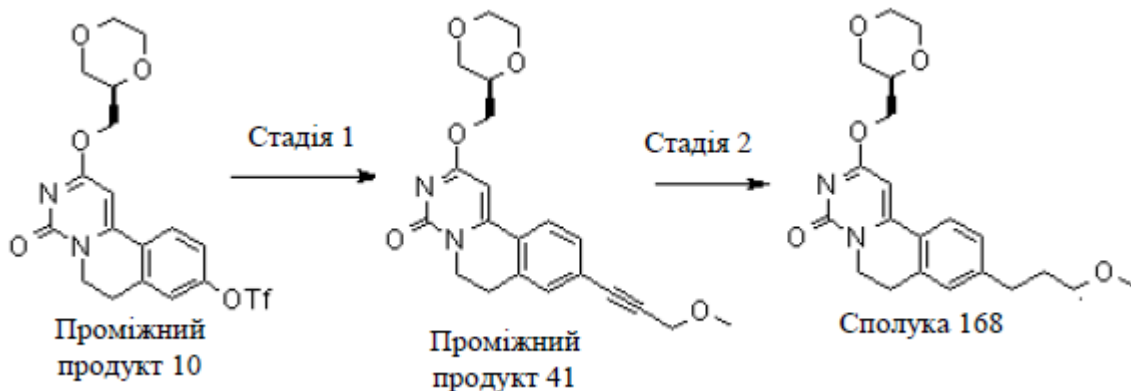
Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[2-(1-гідроксициклопентил)етил]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 166)

Сполуку 166 одержували за допомогою загального способу I з використанням проміжного продукту 40.

Сполука 167: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-тетрагідропіран-4-ілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он.

Зазначену сполуку одержували за допомогою загального способу G з використанням проміжного продукту 10 і 4-етинілтетрагідропіран-4-олу.

Сполука 168: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он



Стадія 1: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 40)

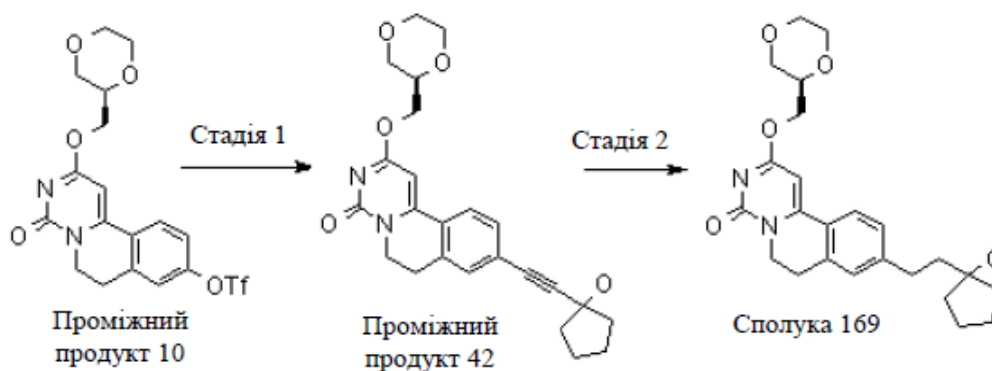
Проміжний продукт 41 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 10 і 3-метоксипропіну.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,56 (1H, д), 7,48 (1H, д), 7,33 (1H, с), 6,27 (1H, с), 4,32-4,27 (2H, м), 4,23 (2H, с), 4,08 (2H, т), 3,88-3,85 (1H, м), 3,76-3,49 (5H, м), 3,40-3,34 (4H, м), 2,90 (2H, т).

Стадія 2: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 165)

Сполуку 168 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 41.

Сполука 169: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[2-(1-гідроксициклопентил)етил]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он



Стадія 1: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-гідроксициклопентилетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (проміжний продукт 42)

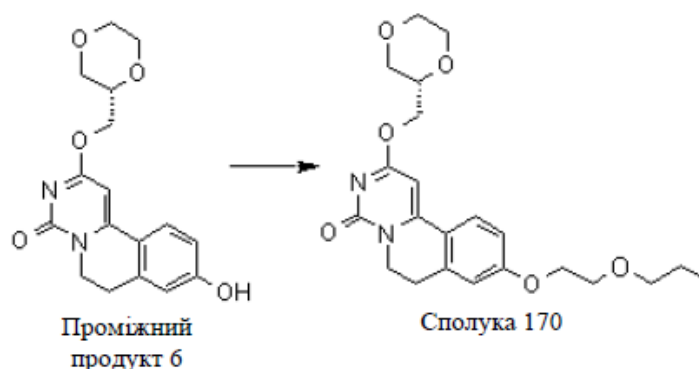
Проміжний продукт 42 одержували відповідно до загального способу G з використанням проміжного продукту 10 і 1-етинілциклопентанолу.

^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,47 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, с), 6,22 (1H, с), 4,32-4,24 (2H, м), 4,05 (2H, т), 3,88-3,85 (1H, м), 3,77-3,52 (5H, м), 3,38 (1H, т), 2,83 (2H, т), 2,02-1,90 (4H, м), 1,85-1,67 (4H, м).

Стадія 2: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-гідроксициклопентилетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он (сполука 169)

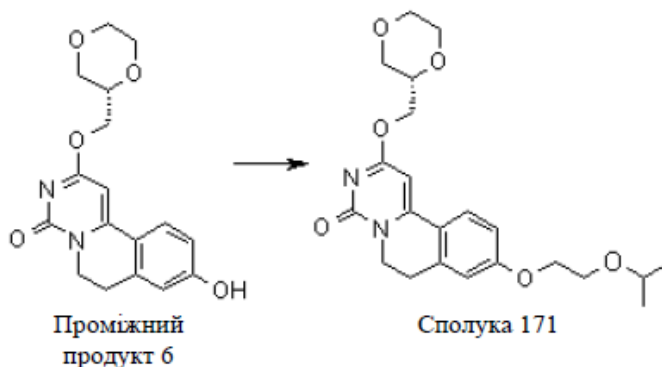
Сполуку 169 одержували відповідно до загального способу I з використанням проміжного продукту 42.

Сполука 170: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-пропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он



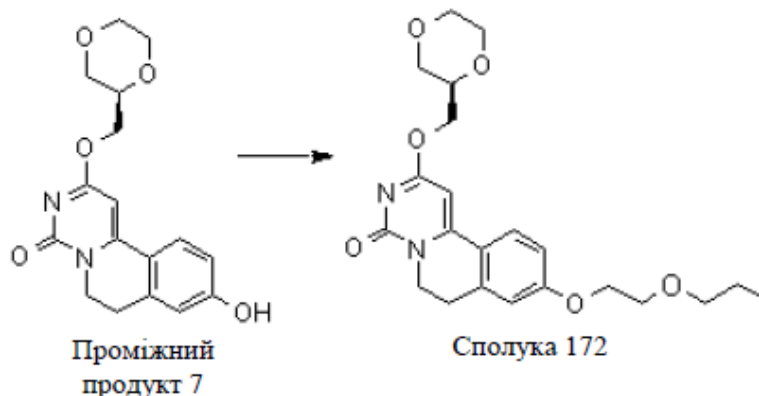
Проміжний продукт 6 (0,15 г, 0,45 ммоль, 1 екв.), 2-пропоксиетанол (63 мкл, 0,55 ммоль, 1,2 екв.) і PPh_3 (144 мг, 0,55 ммоль, 1,2 екв.) суспендували в 1,4-діоксані (5 мл), і дегазували суміш з використанням N_2 . Додавали DIAD (0,108 мл, 0,55 ммоль, 1,2 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом ночі. Додавали 0,5 екв. DIAD і PPh_3 і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі ще протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином, екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищували на колонку із силікагелем з одержанням сполуки 170.

Сполука 171: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он



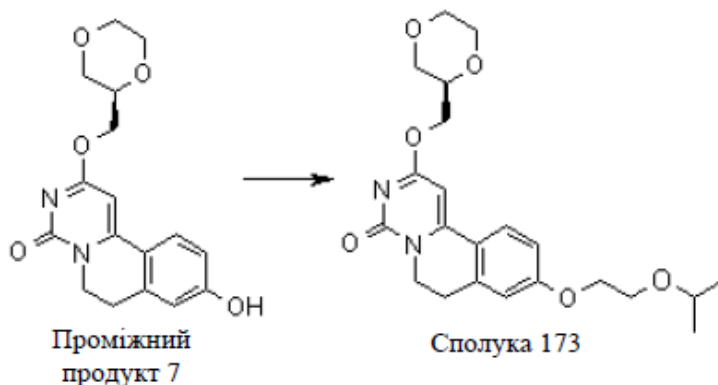
Проміжний продукт 6 (0,15 г, 0,45 ммоль, 1 екв.), 2-ізопропоксиетанол (63 мкл, 0,55 ммоль, 1,2 екв.) і PPh_3 (144 мг, 0,55 ммоль, 1,2 екв.) суспендували в 1,4-діоксані (5 мл), і дегазували суміш з використанням N_2 . Додавали DIAD (0,108 мл, 0,55 ммоль, 1,2 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 5 год. Додавали 0,5 екв. DIAD і PPh_3 і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином, екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищували на колонку із силікагелем з одержанням сполуки 171.

Сполука 172: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-пропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он



Проміжний продукт 7 (0,25 г, 0,76 ммоль, 1 екв.), 2-пропоксиетанол (105 мкл, 0,91 ммоль, 1,2 екв.) і PPh_3 (238 мг, 0,91 ммоль, 1,2 екв.) суспендували в 1,4-діоксані (10 мл), і дегазували суміш з використанням N_2 . Додавали DIAD (0,180 мл, 0,91 ммоль, 1,2 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом ночі. Додавали 0,3 екв. DIAD і PPh_3 і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі ще протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином, екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищували на колонку із силікагелем з одержанням сполуки 172.

Сполука 173: 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он



Проміжний продукт 7 (0,25 г, 0,76 ммоль, 1 екв.), 2-ізопропоксиетанол (105 мкл, 0,91 ммоль, 1,2 екв.) і PPh_3 (238 мг, 0,91 ммоль, 1,2 екв.) суспендували в 1,4-діоксані (10 мл), і дегазували суміш із використанням N_2 . Додавали DIAD (0,180 мл, 0,91 ммоль, 1,2 екв.) і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 5 год. Додавали 0,3 екв. DIAD і PPh_3 і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином, екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищували на колонку із силікагелем з одержанням сполуки 173.

Сполука 174: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он

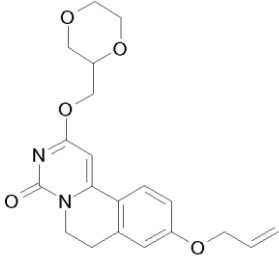
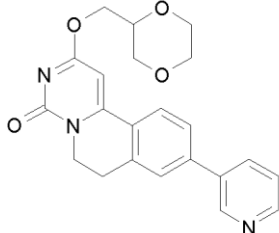
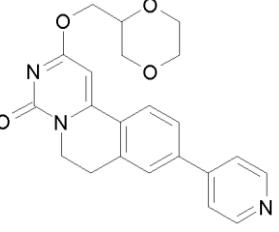
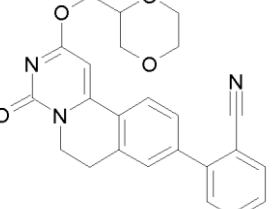
Стадія 1: 3-метоксипропілтрифторборат калію

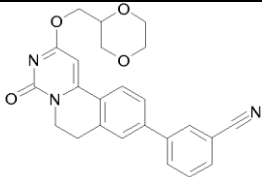
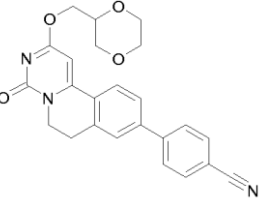
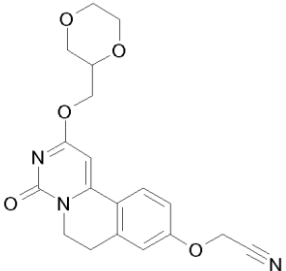
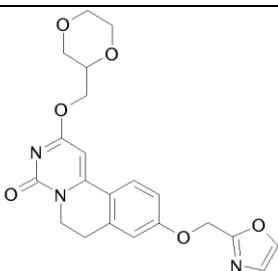
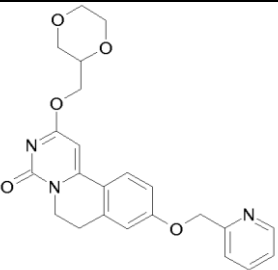
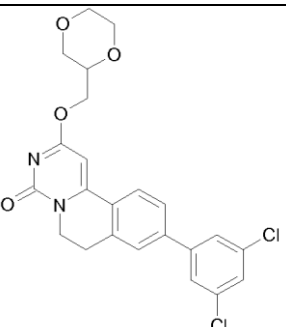


- У двогорлу круглодонну колбу, оснащену зворотним холодильником і краплинною лійкою, в атмосфері N_2 завантажували Mg (471 мг, 19,20 ммоль, 3 екв.) і Et_2O (2 мл). Додавали одну краплю чистого (2-брометил)циклопропану, а потім дві краплі диброметану. Після появи перших пухирців, по краплях додавали 1-бром-3-метоксипропан (1 г, 6,54 ммоль, 1 екв.) у Et_2O (10 мл).
- Після завершення додавання отриману суспензію перемішували при к. т. протягом 1 год. В окремій колбі, що продувається N_2 , готували розчин $B(OMe)_3$ (1,1 мл, 9,81 ммоль, 1,5 екв.) у THF (12 мл) з охолодженням до $-78^\circ C$. До цього розчину по краплях через двосторонню голку додавали суспензію 3-метоксипропілмагнійброміду. Суміш залишали перемішуватися протягом 1 год. при $-78^\circ C$, а потім нагрівали до к. т. протягом 1 год. Після охолодження суміші до $0^\circ C$ по краплях додавали насичений водний розчин KHF_2 (5,8 мл, 4,5М, 4,1 екв.) і залишали нагріватися реакційну суміш до к. т. Через 30 хв. розчин концентрували в умовах вакууму. Висушені тверді речовини розтирали з гарячим ацетоном і фільтрували для видалення неорганічних солей. Отриманий фільтрат концентрували і розтирали твердий залишок з Et_2O . 3-Метоксипропілтрифторборат калію, проміжний продукт 43, фільтрували і сушили в умовах вакууму.
- $(^1H, DMCO-d_6)$ δ м. ч. 3,19-3,13 (5H, м), 1,38-1,29 (2H, м), -0,1 - -0,19 (2H, м).
- Стадія 2: 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он
- Сполуку 174 одержували відповідно до загального способу Е з використанням проміжних продуктів 9 і 43.

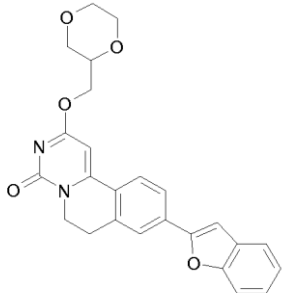
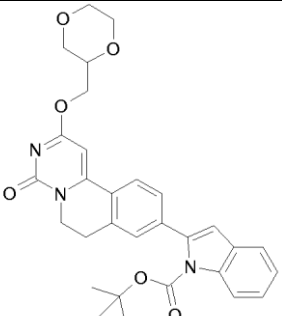
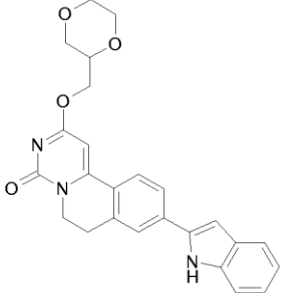
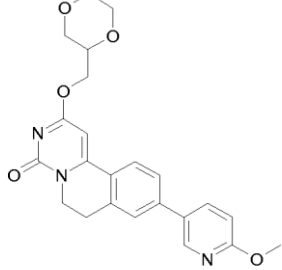
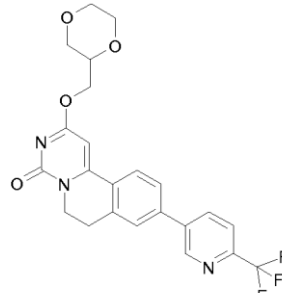
Таблиця II

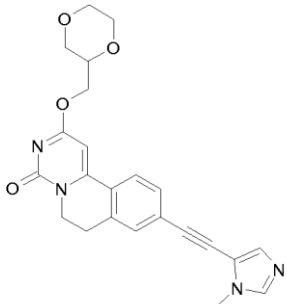
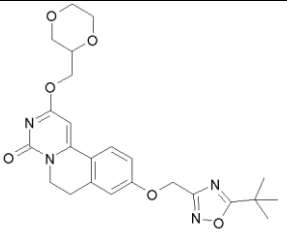
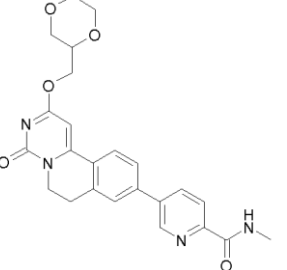
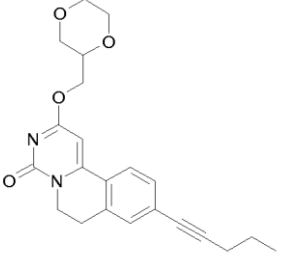
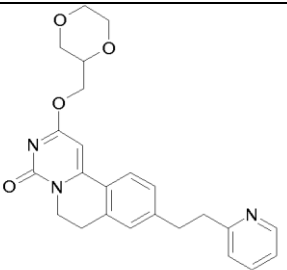
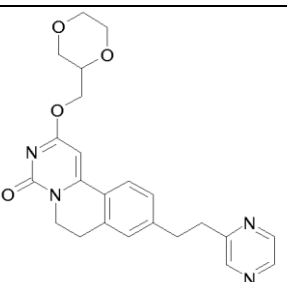
Дані мас-спектрометрії сполук згідно з даним винаходом

Спол.№	Структури	Назва	MW (розрах.)	MW (отриман.)
1		9-Алілокси-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	370	371
2		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	391	NA
3		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	391	392
4		2-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил	415	416

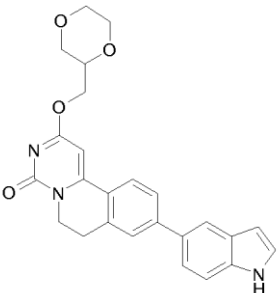
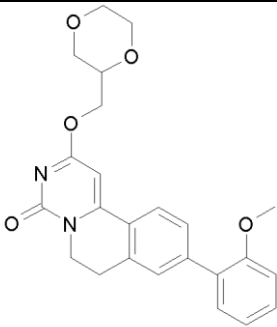
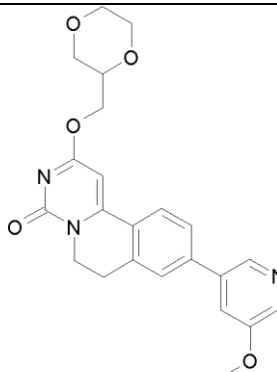
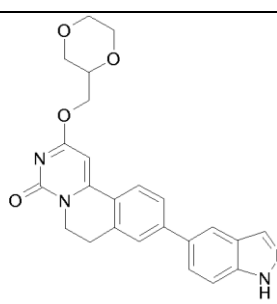
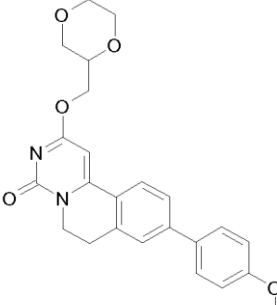
5		3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил	415	416
6		4-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил	415	416
7		[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-ілокси]ацетонітрил	369	370
8		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(оксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	411	412
9		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(піридин-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	421	422
10		9-(3,5-Дихлорфеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	458	459

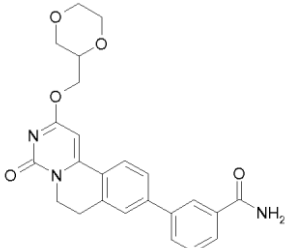
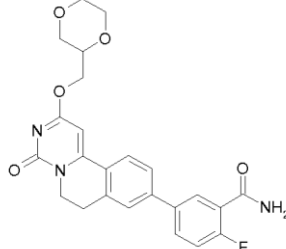
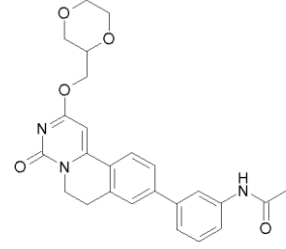
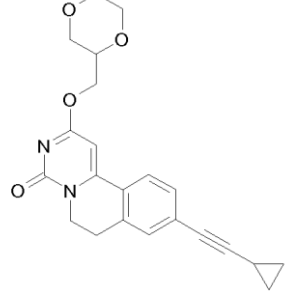
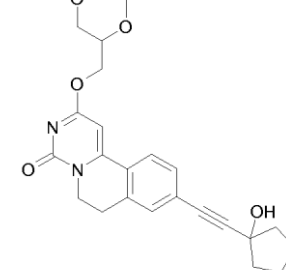
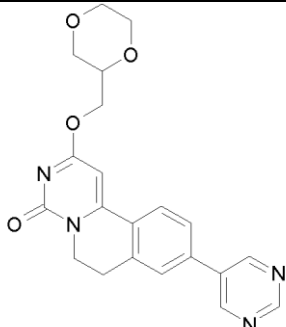
Продовження таблиці II

11		9-Бензофуран-2-іл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	430	NA
12		2-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]індол-1-карбонової кислоти складний трет-бутиловий ефір	529	530
13		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-індол-2-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	429	430
14		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	421	422
15		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	459	460

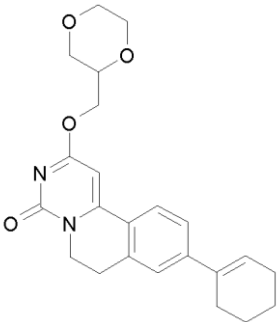
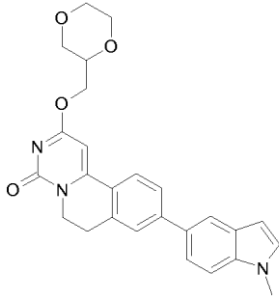
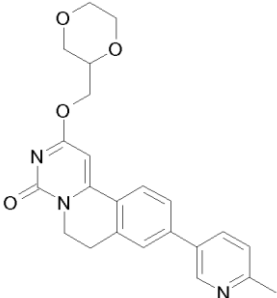
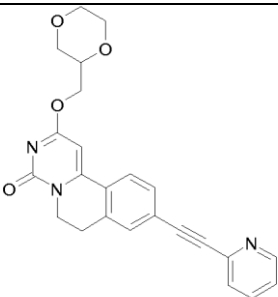
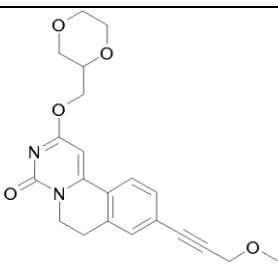
16		2-((1,4)Діоксан-2-ілметокси)- 9-(3-метил-3Н-імідазол-4- ілетиніл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	418	419
17		9-(5-трет- Бутил[1,2,4]оксадіазол-3- ілметокси)-2-((1,4)діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	468	469
18		5-[2-((1,4)Діоксан-2- ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро- 4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін- 9-іл]піридин-2-карбонової кислоти метиламід	448	449
19		2-((1,4)Діоксан-2-ілметокси)- 9-пент-1-ініл-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	380	381
20		2-((1,4)Діоксан-2-ілметокси)- 9-(2-піридин-2-ілетил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	419	420
21		2-((1,4)Діоксан-2-ілметокси)- 9-(2-піразин-2-ілетил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	420	421

Продовження таблиці II

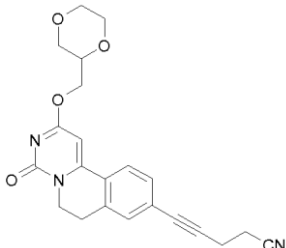
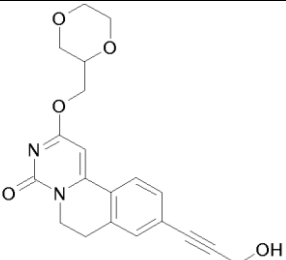
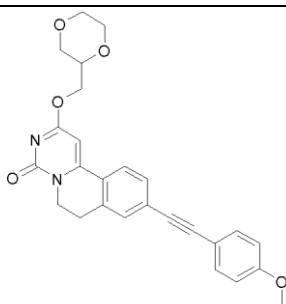
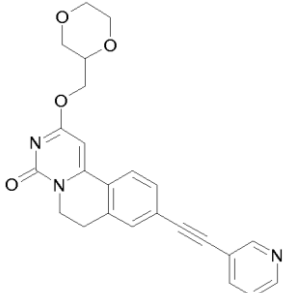
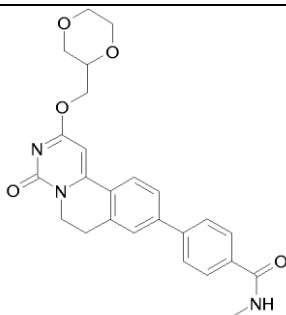
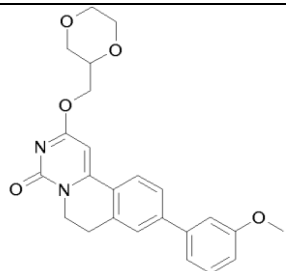
22		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(1H-індол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	429	430
23		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(2-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	420	421
24		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(5-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	421	422
25		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(1H-індазол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	430	431
26		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	420	421

27		3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензамід	433	434
28		5-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-2-фторбензамід	451	452
29		N-(3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]феніл)ацетамід	447	448
30		9-Циклопропілетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	378	379
31		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-гідроксициклопентилетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	422	423
32		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-5-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	392	393

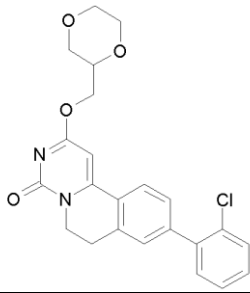
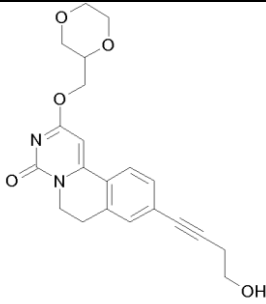
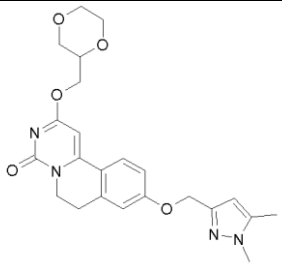
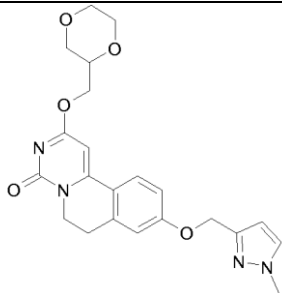
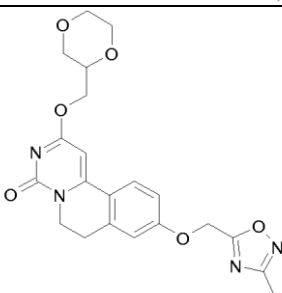
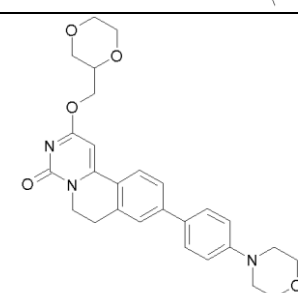
Продовження таблиці II

33		9-Циклогекс-1-еніл-2- ([1,4]діоксан-2-ілметокси)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	394	395
34		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(1-метил-1Н-індол-5-іл)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	443	444
35		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(6-метилпіридин-3-іл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	405	406
36		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-піридин-2-ілетиніл-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	415	416
37		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(3-метоксипроп-1-ініл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	382	383

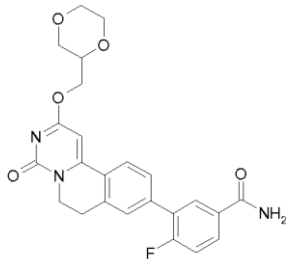
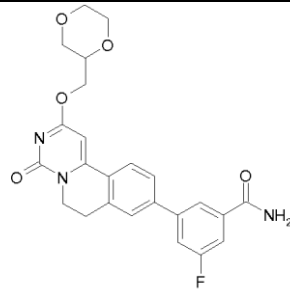
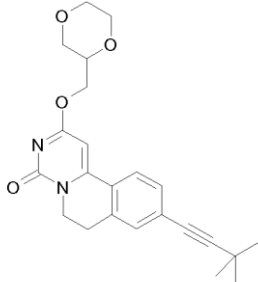
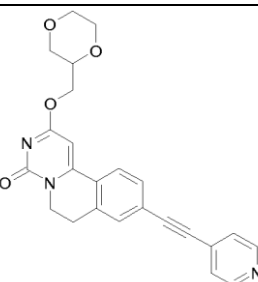
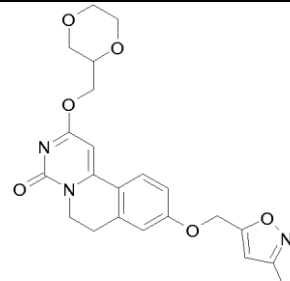
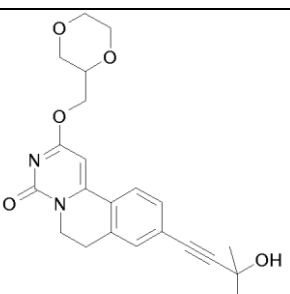
Продовження таблиці II

38		5-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]пент-4-іннітрил	391	392
39		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	368	369
40		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксифенілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	444	445
41		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	415	416
42		4-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-N-метилбензамід	447	NA
43		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	420	421

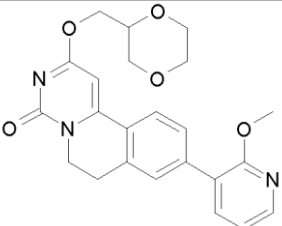
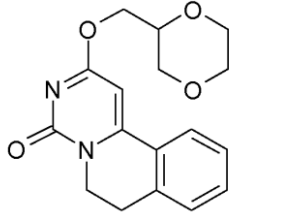
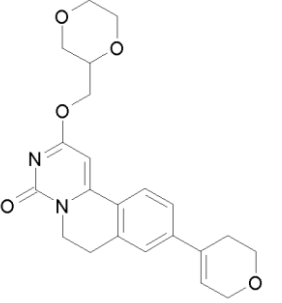
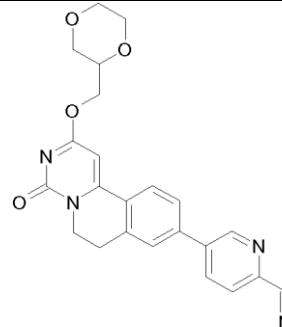
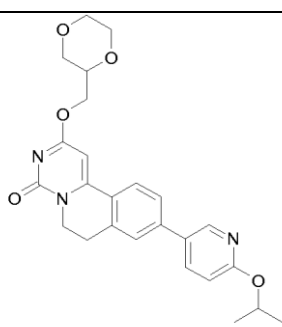
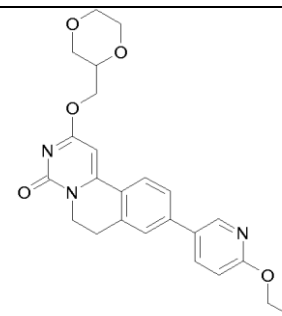
Продовження таблиці II

44		9-(2-Хлорфеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	424	425
45		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	382	NA
46		9-(1,5-Диметил-1Н-піразол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	438	439
47		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1Н-піразол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	424	425
48		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	426	427
49		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-морфолін-4-ілфеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	475	476

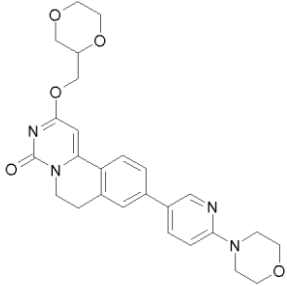
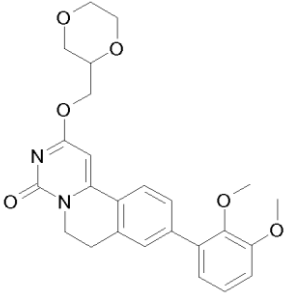
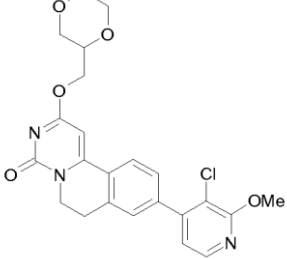
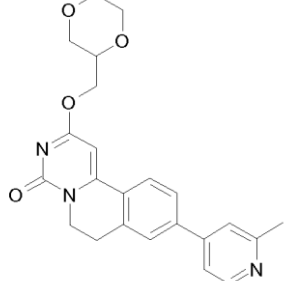
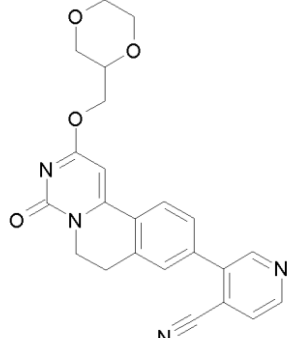
Продовження таблиці II

50		3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-4-фторбензамід	451	452
51		3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-5-фторбензамід	451	452
52		9-(3,3-Диметилбут-1-ініл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	394	395
53		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	415	416
54		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилізоксазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	425	426
55		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	396	397

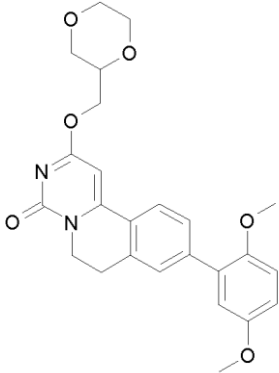
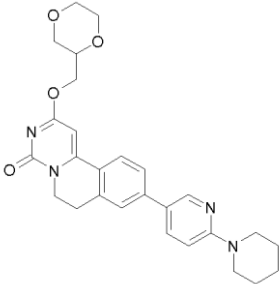
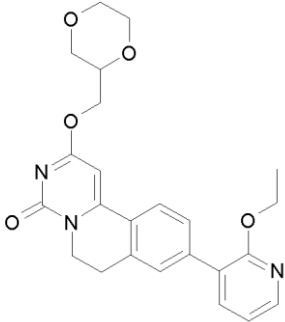
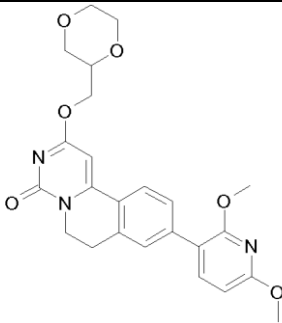
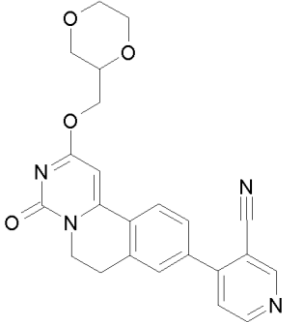
Продовження таблиці II

56		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	421	422
57		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	314	NA
58		9-(3,6-Дигідро-2H-піран-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	396	397
59		5-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4H-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]піридин-2-карбонітрил	416	417
60		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	449	450
61		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	435	436

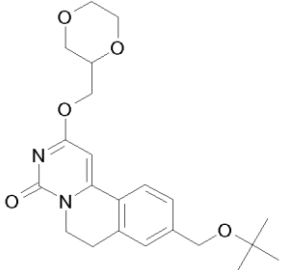
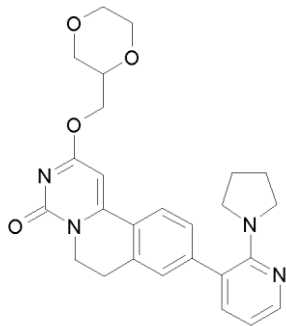
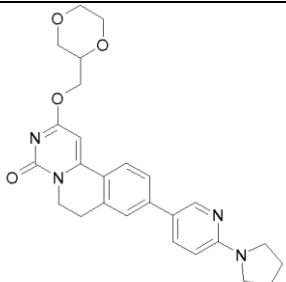
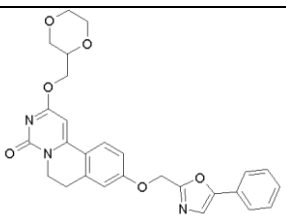
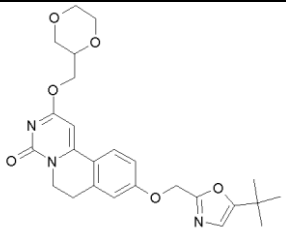
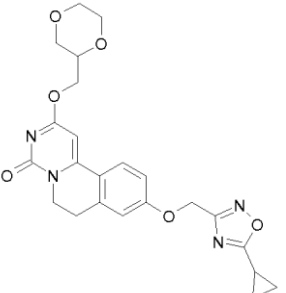
Продовження таблиці II

62		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	476	477
63		9-(2,3-Диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	450	451
64		9-(3-Хлор-2-метоксипіридин-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	455	456
65		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метилпіридин-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	405	406
66		3-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]ізонікотинонітрил	416	417

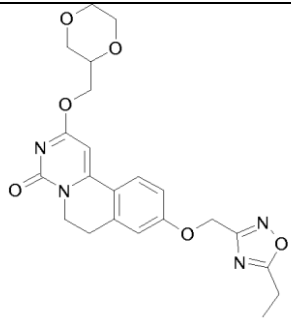
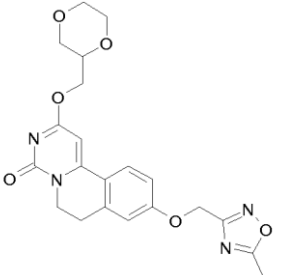
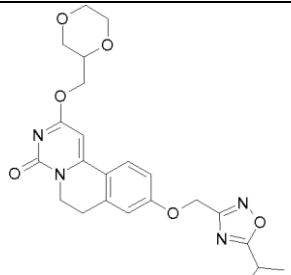
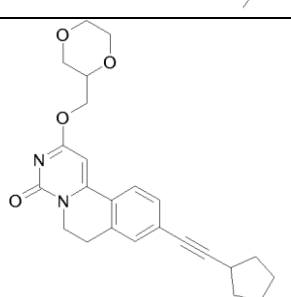
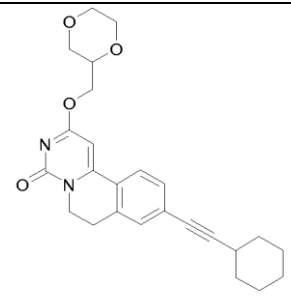
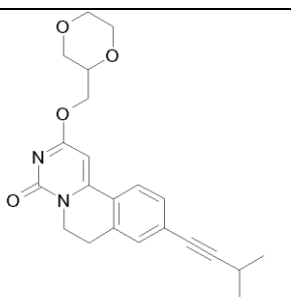
Продовження таблиці II

67		9-(2,5-Диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	450	451
68		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-5'-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	474	475
69		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	435	436
70		9-(2,6-Диметоксипіридин-3-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	451	452
71		4-[2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-нікотинонітрил	416	417

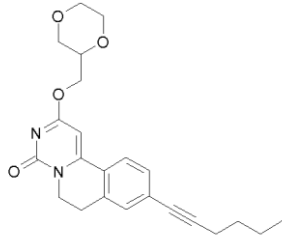
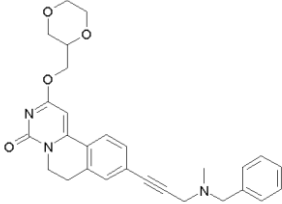
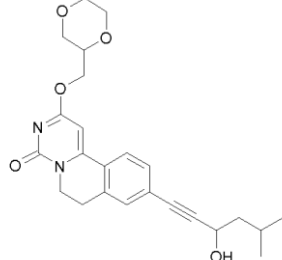
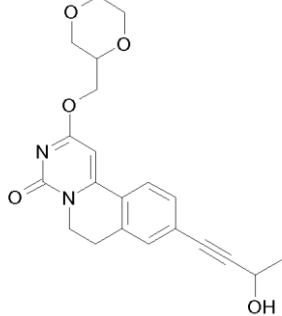
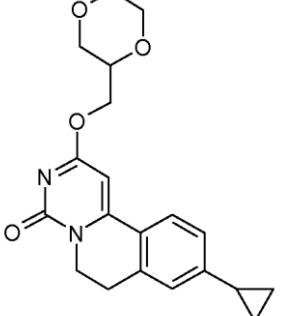
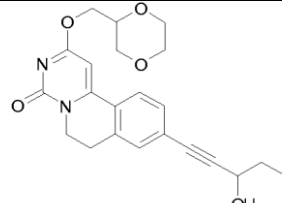
Продовження таблиці II

72		9-трет-Бутоксиметил-2- ([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	400	401
73		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(2-піролідін-1-ілпіридин-3- іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	460	461
74		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(6-піролідін-1-ілпіридин-3- іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	460	461
75		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(5-фенілоксазол-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	487	488
76		9-(5-трет-Бутилоксазол-2- ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	467	NA
77		9-(5- Циклопропіл[1,2,4]оксадіазол- 3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	452	453

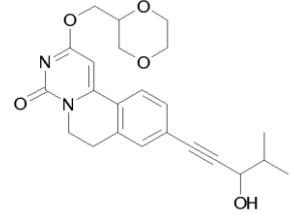
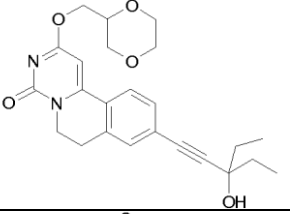
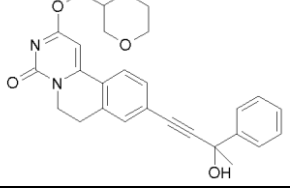
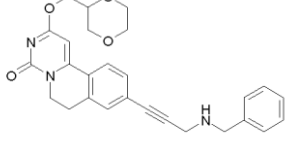
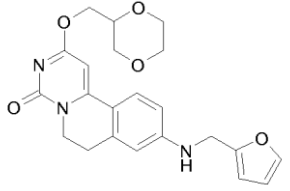
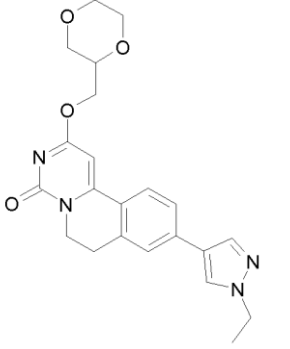
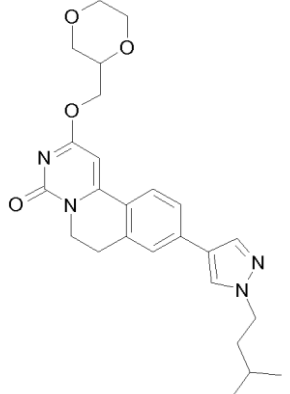
Продовження таблиці II

78		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(5-етил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	440	441
79		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	426	427
80		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(5-ізопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	454	455
81		9-Циклопентилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	406	407
82		9-Циклогексилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметоксі)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	420	421
83		2-([1,4]Діоксан-2-ілметоксі)-9-(3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	380	381

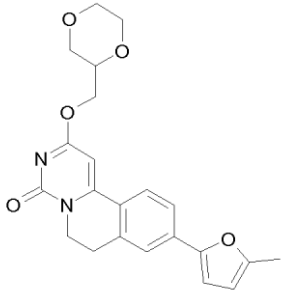
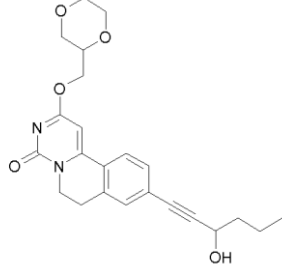
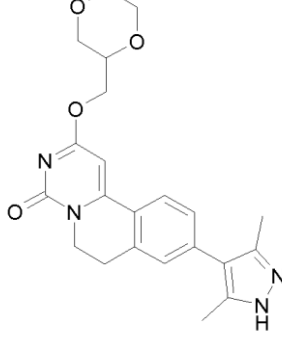
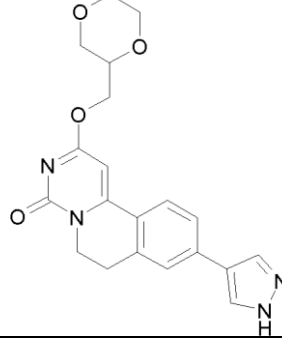
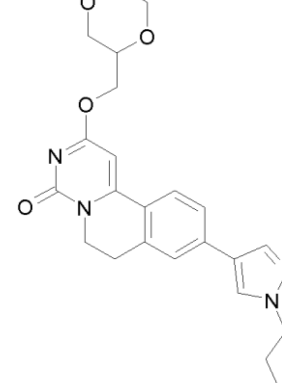
Продовження таблиці II

84		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-гекс-1-ініл-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	394	395
85		9-[3- (Бензилметиламіно)проп-1- ініл]-2-([1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	471	472
86		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(3-гідрокси-5-метилгекс-1- ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	424	425
87		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(3-гідроксибут-1-ініл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	382	383
88		9-Циклопропіл-2- ([1,4]діоксан-2-ілметокси)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	354	355
89		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(3-гідроксипент-1-ініл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	396	397

Продовження таблиці II

90		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	410	411
91		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	424	425
92		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-фенілбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	458	459
93		9-(3-Бензиламінопроп-1-ініл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	457	458
94		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[(фуран-2-ілметил)аміно]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	409	410
95		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	408	409
96		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1Н-піразол-4-іл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	450	451

Продовження таблиці II

97		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(5-метилфуран-2-іл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	394	395
98		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(3-гідроксигекс-1-ініл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	410	411
99		9-(3,5-Диметил-1Н-піразол-4- іл)-2-([1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	408	409
100		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(1Н-піразол-4-іл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	380	381
101		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)- 9-(1-пропіл-1Н-піразол-4-іл)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	422	423

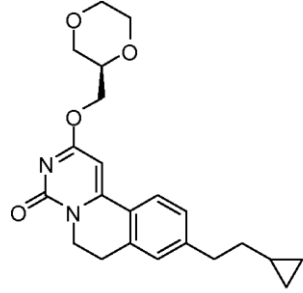
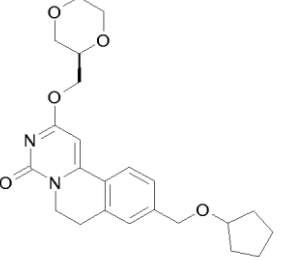
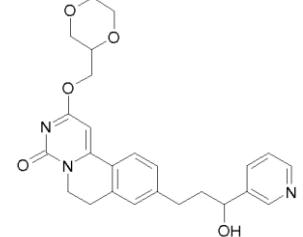
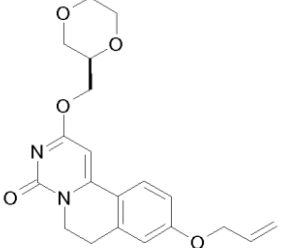
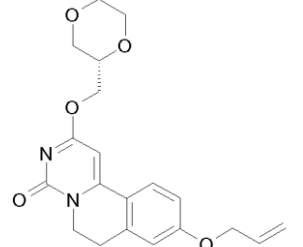
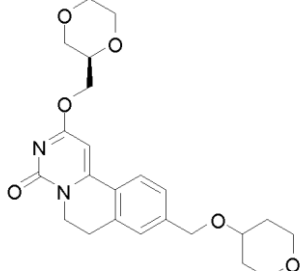
Продовження таблиці II

102		2-[2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил	415	416
103		2-[2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрил	415	416
104		9-(5-Циклопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	452	453
105		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-етиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	338	331
106		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-2-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	416	417
107		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	443	444

Продовження таблиці II

108		2-([(1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	445	446
109		9-Циклопентилоксиметил-2-([(1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	412	413
110		2-([(1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	424	425
111		9-Циклопропілетиніл-2-((R)-1-[(1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	378	379
112		2-((S)-1-[(1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилбут-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	380	381
113		2-([(1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-імідазол-1-ілпроп-1-ініл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	418	419

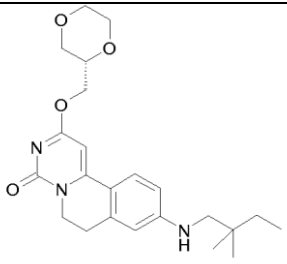
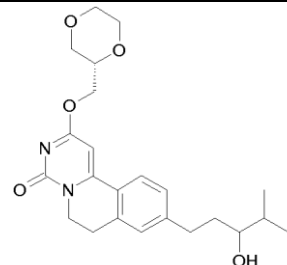
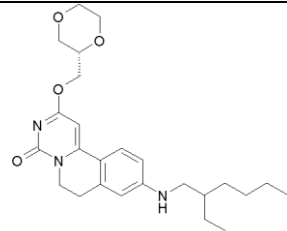
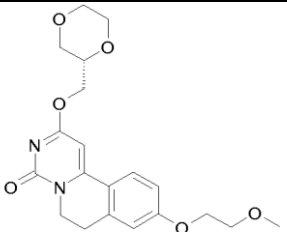
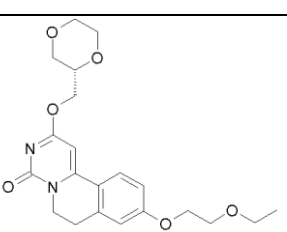
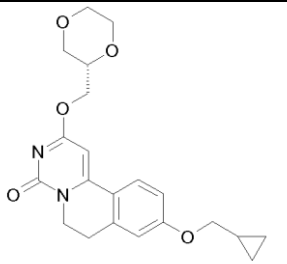
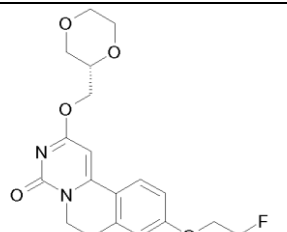
Продовження таблиці II

114		9-(2-Циклопропілетил)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	382	383
115		9-Циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	412	413
116		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипіридин-3-ілпропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	449	450
117		9-Алілокси-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	370	371
118		9-Алілокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	370	371
119		2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	428	429

Продовження таблиці II

120		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-{3-[(піридин-3-ілметил)аміно]проп-1-ініл}-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	458	459
121		2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-пентил-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	384	385
122		9-Циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	378	379
123		9-(2-Циклопропілетил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	382	383
124		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	400	401
125		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилоксетан-3-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	428	429

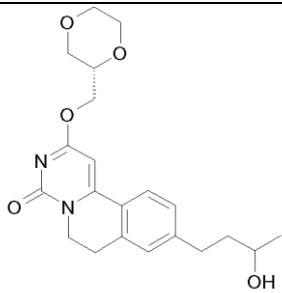
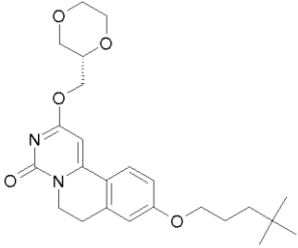
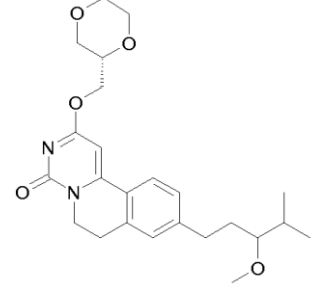
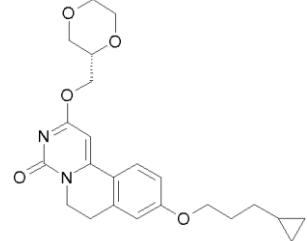
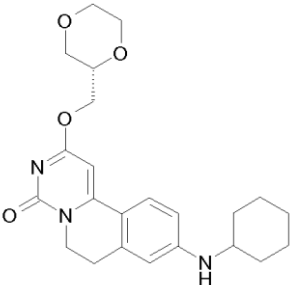
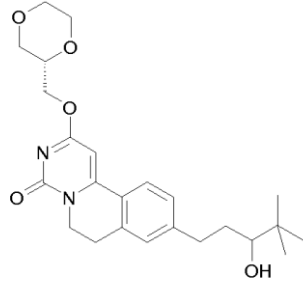
Продовження таблиці II

126		9-(2,2-Диметилбутиламіно)- 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3-гідрокси-4- метилпентил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	414	415
128		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(2- етилгексиламіно)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	441	442
129		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(2- метоксіетокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	388	389
130		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(2-етоксіетокси)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	402	403
131		9-Циклопропілметокси-2-((S)- 1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	384	385
132		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(2-фторетокси)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	376	377

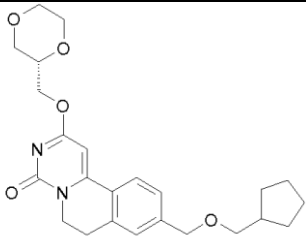
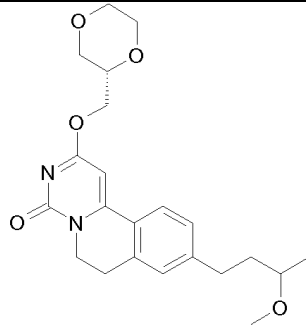
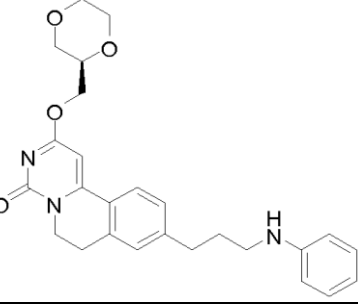
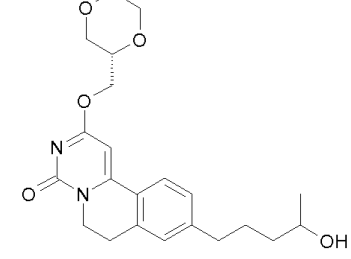
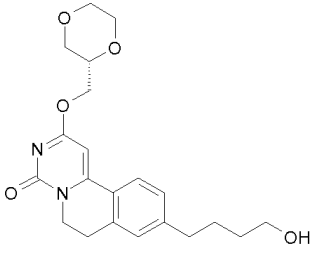
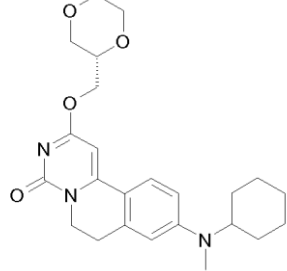
Продовження таблиці II

133		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-метоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	426	427
134		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-етоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-фторетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	414	415
136		9-(2,2-Диметилпропоксиметил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	414	415
137		9-Циклогексилоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	426	427
138		9-Циклопропілметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	398	399
139		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	428	429

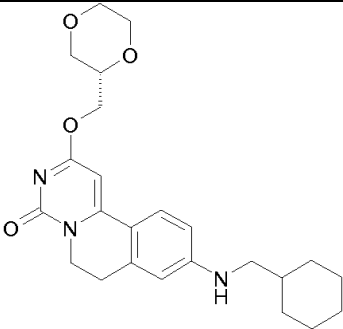
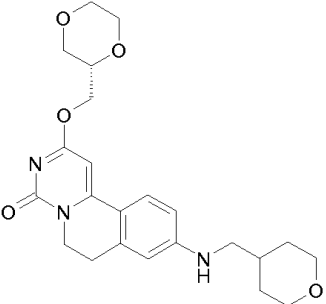
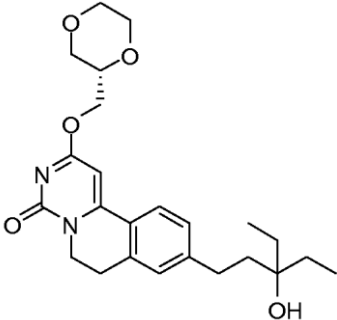
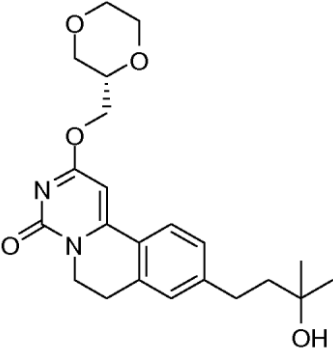
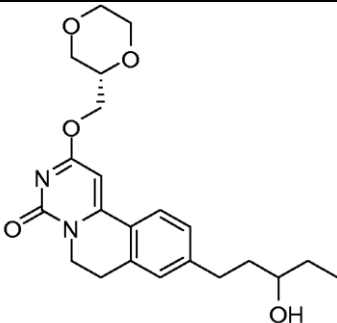
Продовження таблиці II

140		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	386	387
141		9-(4,4-Диметилпентилокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	428	429
142		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	428	429
143		9-(3-Циклопропілпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	412	413
145		9-Циклогексиламіно-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	411	413
146		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	428	429

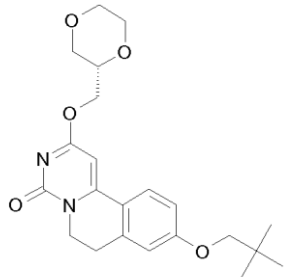
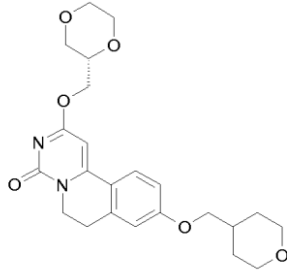
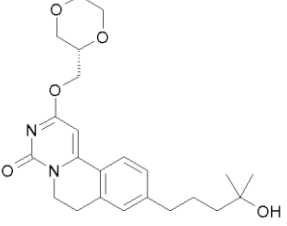
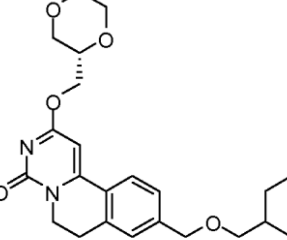
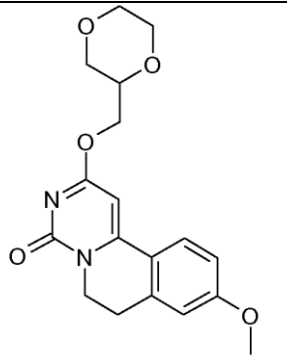
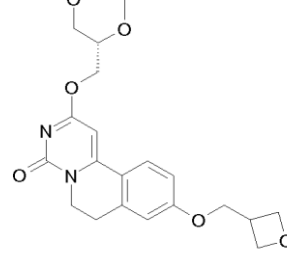
Продовження таблиці II

147		9- Циклопентилметоксиметил- 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3- метоксибутил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	400	401
149		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3- феніламінопропіл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	447	448
150		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(4- гідроксипентил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	400	401
151		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(4- гідроксибутил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	386	387
152		9-(Циклогексилметиламіно)- 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	425	426

Продовження таблиці II

153		9-(Циклогексилметиламіно)- 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	425	426
154		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9- [(тетрагідропіран-4- ілметил)аміно]-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	427	428
155		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3-етил-3- гідроксипентил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	428	429
156		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3-гідрокси-3- метилбутил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3- гідроксипентил)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	400	401

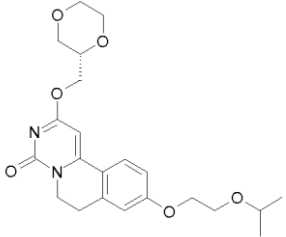
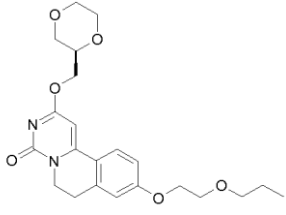
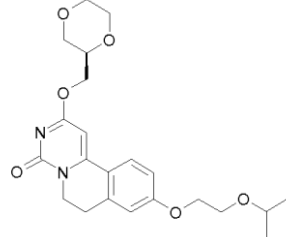
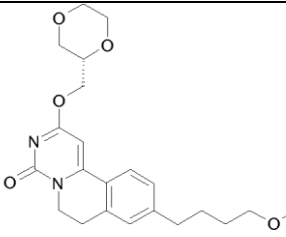
Продовження таблиці II

158		9-(2,2-Диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он	400	401
159		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он	428	429
160		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он	414	415
161		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он	442	443
162		2-([1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-метокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-a]ізохінолін-4-он	400	401

Продовження таблиці II

164		9-(3-Циклопропілпроокси)- 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2- ілметокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	412	413
165		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3- метоксипропіл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	386	387
166		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-[2-(1- гідроксициклопентил)етил]- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	426	427
167		2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(4-гідрокси- тетрагідропіран-4-ілетиніл)- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(3- метоксипропіл)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	386	387
169		2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-[2-(1- гідроксициклопентил)етил]- 6,7-дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	426	427
170		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2- ілметокси)-9-(2- пропоксиетокси)-6,7- дигідропіримідо[6,1- а]ізохінолін-4-он	416	417

Продовження таблиці II

171		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	416	417
172		2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-пропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	416	417
173		2-((R)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	416	417
174		2-((S)-1-[1,4]Діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-он	400	401

MW: молекулярна маса; розрах.: розрахункова; отриман.: отримана

Таблиця III

Дані ЯМР-спектроскопії для сполук згідно з даним винаходом

Спол. №	Дані ЯМР-спектроскопії (δ)
1	¹ H, CDCl ₃ δ м. ч. 7,61 (1H, д), 6,89 (1H, дд), 6,78 (1H, д), 6,26 (1H, с), 6,13-5,94 (1H, м), 5,48-5,24 (2H, м), 4,59 (2H, дт), 4,48-4,30 (2H, м), 4,18 (2H, т), 4,10-4,02 (1H, м), 3,96 (1H, м), 3,89-3,57 (4H, м), 3,46 (1H, дд), 2,95 (2H, т)
2	¹ H, CDCl ₃ δ м. ч. 8,89 (1H, с), 8,67 (1H, д), 7,93 (1H, д), 7,82 (1H, д), 7,61 (1H, д), 7,53 (1H, с), 7,43 (1H, дд), 6,43 (1H, с), 4,51-4,37 (2H, м), 4,26 (2H, т), 3,99 (1H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,49 (1H, м), 3,10 (2H, т)
3	¹ H, CDCl ₃ δ м. ч. 8,77 (2H, шир. с), 7,86 (1H, д), 7,76-7,46 (4H, м), 6,48 (1H, шир. с), 4,60-4,36 (2H, м), 4,30 (2H, шир. с), 4,04 (1H, шир. с), 3,94-3,67 (5H, м), 3,54 (1H, т), 3,15 (2H, шир. с)
4	¹ H, CDCl ₃ δ м. ч. 7,83-7,94 (2H, м), 7,78-7,71 (1H, м), 7,67-7,53 (4H, м), 6,48 (1H, с), 4,53-4,43 (2H, м), 4,34-4,27 (2H, м), 4,07-4,01 (1H, м), 3,93-3,67 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,14 (2H, т)
5	¹ H, CDCl ₃ δ м. ч. 7,90 (1H, д), 7,87-7,79 (2H, м), 7,73-7,69 (1H, м), 7,65-7,56 (2H, м), 7,52 (1H, с), 6,45 (1H, с), 4,51-4,37 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,06-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,11 (2H, т)

6	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,85-7,68 (5H, м), 7,61 (1H, дд), 7,54 (1H, д), 6,44 (1H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
7	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,71 (1H, д), 7,00 (1H, дд), 6,90 (1H, д), 6,31 (1H, с), 4,86 (2H, с), 4,51-4,34 (2H, м), 4,22 (2H, т), 3,99 (1H, м), 3,92-3,58 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,03 (2H, т)
8	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,72 (1H, д), 7,68-7,60 (1H, м), 7,18 (1H, д), 7,02 (1H, дд), 6,93 (1H, д), 6,28 (1H, с), 5,23 (2H, с), 4,49-4,33 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,02-3,94 (1H, м), 3,89-3,61 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, т)
9	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,63 (1H, д), 7,75 (1H, тд), 7,64 (1H, д), 7,50 (1H, д), 7,29-7,24 (1H, м), 6,99 (1H, дд), 6,89 (1H, д), 6,27 (1H, с), 5,29 (2H, д), 4,48-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,02-3,93 (1H, м), 3,90-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,97 (2H, т)
10	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,79 (1H, д), 7,56 (1H, д), 7,49 (3H, д), 7,40 (1H, с), 6,42 (1H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,25 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,91-3,60 (5H, м), 3,50 (1H, т), 3,09 (2H, т)
11	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,87 (1H, д), 7,83-7,76 (2H, м), 7,64 (1H, д), 7,56 (1H, д), 7,41-7,32 (1H, м), 7,31-7,23 (3H, м), 7,18 (1H, с), 6,43 (1H, с), 4,46 (2H, шир. с), 4,27 (2H, т), 4,06-3,96 (1H, м), 3,97-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, т), 3,11 (2H, т)
12	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,20 (1H, д), 7,76 (1H, д), 7,60 (1H, д), 7,47 (1H, дд), 7,42-7,35 (2H, м), 7,336-7,26 (1H, м), 6,68 (1H, с), 6,44 (1H, с), 4,54-4,40 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,08-3,96 (1H, м), 3,91-3,65 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08 (2H, т), 1,42 (9H, с)
13	^1H ДМСО- d_6 δ м. ч. 8,11 (1H, д), 7,95-7,86 (2H, м), 7,57 (1H, д), 7,43 (1H, д), 7,15 (1H, т), 7,10 (1H, д), 6,71 (1H, с), 4,31-4,25 (2H, м), 4,09 (2H, т), 3,92-3,84 (1H, м), 3,79 (2H, тд), 3,71-3,57 (2H, м), 3,55-3,46 (1H, м), 3,40 (1H, дд), 3,08 (2H, т)
14	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,45 (1H, д), 7,84 (1H, дд), 7,79 (1H, д), 7,56 (1H, дд), 7,50-7,46 (1H, м), 6,87 (1H, д), 6,43 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,30-4,19 (2H, м), 4,04-3,98 (4H, м), 3,93-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,10 (2H, т)
15	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,97 (1H, д), 8,09 (1H, дд), 7,83 (2H, дд), 7,63 (1H, дд), 7,55 (1H, с), 6,44 (1H, с), 4,52-4,36 (2H, м), 4,27 (2H, т), 3,99 (1H, тт), 3,91-3,59 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,13 (2H, т)
16	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,73 (1H, д), 7,57-7,50 (2H, м), 7,48-7,45 (1H, м), 7,42 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,53-4,39 (2H, м), 4,28-4,23 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,94-3,64 (8H, м), 3,52 (1H, дд), 3,06 (2H, т)
17	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,66 (1H, д), 7,03 (1H, дд), 6,94 (1H, д), 6,29 (1H, с), 5,22 (2H, с), 4,50-4,33 (2H, м), 4,27-4,14 (2H, м), 4,03-3,93 (1H, м), 3,90-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 2,99 (2H, т), 1,47 (9H, с)
18	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,80 (1H, д), 8,32 (1H, д), 8,16-7,96 (2H, м), 7,85 (1H, д), 7,65 (1H, дд), 7,57 (1H, с), 6,45 (1H, с), 4,56-4,37 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,01 (1H, кв.д), 3,93-3,60 (5H, м), 3,58-3,44 (1H, м), 3,20-3,02 (5H, м)
19	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,36 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,28-4,18 (2H, м), 4,01 (1H, м), 3,92-3,66 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,01 (2H, т), 2,45 (2H, т), 1,68 (2H, сикс. т), 1,09 (3H, т)
20	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,58 (1H, дд), 7,66-7,56 (2H, м), 7,22 (1H, дд), 7,19-7,09 (3H, м), 6,36 (1H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,04-3,95 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,14 (4H, с), 2,98 (2H, т)
21	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,55 (1H, дд), 8,44 (2H, дд), 7,63 (1H, д), 7,22 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,53-4,36 (2H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 4,07-3,95 (1H, м), 3,93-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,17 (4H, с), 2,99 (2H, т)
22	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,51 (1H, шир. с), 7,94 (1H, с), 7,79-7,67 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,58-7,47 (2H, м), 7,33 (1H, т), 6,67 (1H, шир. с), 6,43 (1H, с), 4,56-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,04 (1H, тд), 3,97-3,65 (5H, м), 3,61-3,48 (1H, м), 3,11 (2H, т)
23	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,76 (1H, д), 7,58 (1H, д), 7,50 (1H, с), 7,45-7,32 (2H, м), 7,13-7,01 (2H, м), 6,43 (1H, с), 4,45 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,94-3,63 (8H, м), 3,52 (1H, т), 3,08 (2H, т)
24	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,56-8,45 (1H, м), 8,38 (1H, д), 7,83 (1H, д), 7,63 (1H, дд), 7,54 (1H, с), 7,42 (1H, т), 6,45 (1H, с), 4,54-4,36 (2H, м), 4,31-4,23 (2H, м), 4,05-3,96 (4H, м), 3,93-3,62 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,13 (2H, т)
25	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,17 (1H, д), 8,01 (1H, с), 7,78 (1H, д), 7,72-7,60 (3H, м), 7,57 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,52-4,38 (2H, м), 4,32-4,24 (2H, м), 4,01 (1H, кв.д), 3,93-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,10 (2H, т)

26	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,74 (1H, д), 7,57 (3H, д), 7,48 (1H, с), 7,01 (2H, д), 6,40 (1H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,25 (2H, т), 3,99 (1H, дд), 3,92-3,60 (8H, м), 3,50 (1H, т), 3,06 (2H, т)
27	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,18 (1H, с), 7,84 (3H, д), 7,68 (1H, дд), 7,64-7,55 (2H, м), 6,47 (1H, с), 4,57-4,39 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,09-3,98 (1H, м), 3,96-3,64 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,13 (2H, т)
28	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,45 (1H, дд), 7,88-7,74 (2H, м), 7,65 (1H, д), 7,58 (1H, с), 7,36-7,25 (1H, м), 6,46 (1H, с), 4,57-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,03 (1H, тд), 3,96-3,64 (5H, м), 3,60-3,46 (1H, м), 3,12 (2H, т)
29	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,99 (1H, с), 7,80 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,56 (1H, с), 7,50-7,32 (3H, м), 6,45 (1H, с), 4,56-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,11-3,97 (1H, м), 3,95-3,64 (5H, м), 3,60-3,46 (1H, м), 3,11 (2H, т), 2,26 (5H, с)
30	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 7,33 (1H, с), 6,41-6,34 (1H, м), 4,53-4,39 (2H, м), 4,29-4,18 (1H, м), 4,06-3,97 (1H, м), 3,93-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 1,56-1,45 (1H, м), 1,01-0,83 (4H, м)
31	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,67 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,39 (1H, с), 6,40 (1H, с), 4,53-4,38 (2H, м), 4,31-4,17 (2H, м), 4,02 (1H, дд), 3,94-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08-2,96 (2H, м), 2,18-1,75 (7H, м), 1,29 (1H, с)
32	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 9,32 (1H, с), 9,04 (2H, с), 7,90 (1H, д), 7,66 (1H, дд), 7,58 (1H, с), 6,48 (1H, с), 4,56-4,40 (2H, м), 4,37-4,27 (2H, м), 4,11-3,99 (1H, м), 3,96-3,64 (5H, м), 3,60-3,46 (1H, м), 3,17 (2H, т)
33	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,67 (1H, д), 7,42 (1H, д), 7,32 (1H, с), 6,39 (1H, с), 6,31 (1H, т), 4,54-4,38 (2H, м), 4,25 (2H, т), 4,02 (1H, дд), 3,94-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, т), 3,03 (2H, т), 2,45 (2H, д), 2,29 (2H, дд), 1,91-1,58 (4H, м)
34	^1H , DMCO-d_6) δ м. ч. 8,07 (1H, д), 7,97 (1H, с), 7,78-7,72 (2H, м), 7,62-7,53 (2H, м), 7,39 (1H, д), 6,68 (1H, с), 6,52 (1H, д), 4,33-4,24 (2H, м), 4,09 (2H, т), 3,91-3,76 (5H, м), 3,71-3,58 (2H, м), 3,55-3,47 (1H, м), 3,40 (1H, м), 3,29 (1H, с), 3,10 (2H, т)
35	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,84 (1H, д), 7,96 (1H, д), 7,85 (1H, д), 7,64 (1H, дд), 7,56 (1H, с), 7,40 (1H, д), 6,47 (1H, с), 4,55-4,40 (2H, м), 4,37-4,23 (2H, м), 4,04 (1H, м), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,14 (2H, т), 2,74 (3H, с)
36	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,69 (1H, д), 7,78-7,72 (2H, м), 7,65-7,57 (3H, м), 7,33 (1H, м), 6,43 (1H, с), 4,54-4,39 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,05 (1H, с), 3,95-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,07 (2H, т)
37	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,47 (1H, дд), 7,42 (1H, с), 6,40 (1H, с), 4,53-4,41 (2H, м), 4,38 (2H, с), 4,24 (2H, т), 4,07-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,55-3,33 (4H, м), 3,03 (2H, т)
38	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,67 (1H, д), 7,44 (1H, дд), 7,39 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,26-4,20 (2H, м), 4,04-3,98 (1H, м), 3,91-3,65 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,02 (2H, т), 2,90-2,83 (2H, м), 2,75-2,68 (2H, м)
39	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,42 (1H, дд), 7,37 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,51 (2H, с), 4,48-4,378 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,03-3,96 (1H, м), 3,89-3,64 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 2,99 (2H, т)
40	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,50-7,44 (3H, м), 7,41 (1H, с), 6,94-6,84 (2H, м), 6,35 (1H, с), 4,45-4,36 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,04-3,91 (1H, м), 3,87-3,62 (8H, м), 3,48 (1H, дд), 7,81 (1H, д), 7,59-7,48 (2H, м), 7,43 (1H, с), 7,41-7,33 (3H, м), 6,47 (1H, с), 4,54-4,42 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,03 (1H, дт), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
41	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,78 (1H, д), 8,59 (1H, дд), 7,83 (1H, дт), 7,71 (1H, д), 7,54 (1H, дд), 7,49 (1H, с), 7,39-7,25 (1H, м), 6,40 (1H, с), 4,51-4,33 (2H, м), 4,30-4,16 (2H, м), 4,07-3,93 (1H, м), 3,90-3,59 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,04 (2H, т)
42	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,93 (2H, д), 7,78 (1H, д), 7,72-7,59 (3H, м), 7,54 (1H, с), 6,42 (1H, с), 4,49-4,35 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,05-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,16-2,97 (5H, м)
43	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,81 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,55 (1H, шир. с), 7,50-7,37 (1H, м), 7,24 (1H, д), 7,18 (1H, шир. с), 7,00 (1H, д), 6,46 (1H, шир. с), 4,47 (2H, д), 4,30 (2H, шир. с), 4,04 (1H, шир. с), 3,98-3,66 (7H, м), 3,54 (1H, т), 3,12 (2H, шир. с), 1,83 (1H, шир. с)
44	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,81 (1H, д), 7,59-7,48 (2H, м), 7,43 (1H, с), 7,41-7,33 (3H, м), 6,47 (1H, с), 4,54-4,42 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,03 (1H, дт), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
45	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,62 (1H, д), 7,39 (1H, д), 7,34 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,51-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 3,99 (1H, тд), 3,91-3,59 (7H, м), 3,50 (1H, дд), 2,98 (2H, т), 2,74 (2H, т)

46	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,02 (1H, дд), 6,92 (1H, д), 6,30 (1H, с), 6,13 (1H, с), 5,09 (2H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,07-3,97 (1H, м), 3,92-3,61 (8H, м), 3,57-3,44 (1H, м), 2,99 (2H, т), 2,30 (3H, с)
47	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,62 (1H, д), 7,37 (1H, д), 7,00 (1H, дд), 6,90 (1H, д), 6,33 (1H, д), 6,27 (1H, с), 5,12 (2H, с), 4,47-4,34 (2H, м), 4,23-4,143 (2H, м), 4,02-3,89 (4H, м), 3,88-3,59 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,96 (2H, т)
48	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,67 (1H, д), 6,99 (1H, дд), 6,90 (1H, д), 6,29 (1H, с), 5,33 (2H, с), 4,47-4,35 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,03-3,93 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,99 (2H, т), 2,45 (3H, с)
49	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,77 (1H, д), 7,66-7,57 (3H, м), 7,52 (1H, д), 7,04 (2H, д), 6,43 (1H, с), 4,55-4,40 (2H, м), 4,35-4,24 (2H, м), 4,04 (1H, дд), 3,97-3,66 (9H, м), 3,54 (1H, дд), 3,32-3,20 (4H, м), 3,10 (2H, с)
50	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,06 (1H, дд), 7,92-7,78 (2H, м), 7,63 (1H, д), 7,56 (1H, с), 7,36-7,24 (1H, м), 6,47 (1H, с), 4,55-4,38 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,13-3,99 (1H, м), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, т), 3,11 (2H, т)
51	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,95 (1H, т), 7,80 (1H, д), 7,67-7,54 (3H, м), 7,54-7,45 (1H, м), 6,44 (1H, с), 4,52-4,35 (2H, м), 4,31-4,19 (2H, м), 4,09-3,96 (1H, м), 3,95-3,64 (5H, м), 3,58-3,46 (1H, м), 3,10 (2H, т)
52	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,35 (1H, д), 6,38 (1H, с), 4,52-4,39 (2H, м), 4,26-4,16 (2H, м), 4,04-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 1,36 (9H, с)
53	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,72-8,64 (2H, м), 7,75 (1H, д), 7,59 (1H, дд), 7,54 (1H, с), 7,48-7,42 (2H, м), 6,44 (1H, с), 4,55-4,39 (2H, м), 4,34-4,22 (2H, м), 4,03 (1H, дд), 3,95-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,08 (2H, т)
54	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,68 (1H, д), 6,98 (1H, дд), 6,89 (1H, д), 6,31 (1H, с), 6,23 (1H, с), 5,22 (2H, с), 4,52-4,36 (2H, м), 4,29-4,18 (2H, м), 4,07-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,06-2,96 (2H, м), 2,35 (3H, с)
55	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,60 (1H, д), 7,39-7,35 (1H, м), 7,32 (1H, д), 6,33 (1H, с), 4,45-4,35 (2H, м), 4,17 (2H, т), 3,97 (1H, м), 3,87-3,60 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 2,95 (2H, т), 1,62 (6H, с)
56	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,24 (1H, дд), 7,78 (1H, д), 7,67 (1H, дд), 7,61 (1H, дд), 7,54 (1H, с), 7,04 (1H, дд), 6,45 (1H, с), 4,52-4,41 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,02 (4H, с), 3,93-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,10 (2H, т)
58	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,70 (1H, д), 7,43 (1H, дд), 7,33 (1H, д), 6,39 (1H, с), 6,31 (1H, дт), 4,53-4,34 (4H, м), 4,31-4,19 (2H, м), 4,06-3,94 (3H, м), 3,92-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,04 (2H, т), 2,62-2,50 (2H, м)
59	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 9,02 (1H, д), 8,09 (1H, дд), 7,97-7,80 (2H, м), 7,67 (1H, дд), 7,59 (1H, д), 6,48 (1H, с), 4,56-4,38 (2H, м), 4,36-4,25 (2H, м), 4,03 (1H, м), 3,95-3,63 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,16 (2H, т)
60	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,43 (1H, д), 7,86-7,74 (2H, м), 7,56 (1H, дд), 7,47 (1H, д), 6,80 (1H, д), 6,43 (1H, с), 5,44-5,31 (1H, м), 4,53-4,37 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,92-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,09 (2H, т), 1,40 (6H, д)
61	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,44 (1H, д), 7,84 (1H, дд), 7,79 (1H, д), 7,57 (1H, дд), 7,48 (1H, д), 6,85 (1H, д), 6,43 (1H, с), 4,54-4,37 (4H, м), 4,27 (2H, т), 4,02 (1H, м), 3,93-3,62 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,10 (2H, т), 1,45 (3H, т)
62	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,52 (1H, д), 7,85-7,72 (2H, м), 7,56 (1H, дд), 7,47 (1H, д), 6,75 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,52-4,38 (2H, м), 4,32-4,22 (2H, м), 4,06-3,97 (1H, м), 3,93-3,58 (13H, м), 3,52 (1H, дд), 3,09 (2H, с)
63	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 7,77 (1H, д), 7,60 (1H, дд), 7,52 (1H, д), 7,21-7,12 (1H, м), 6,99 (2H, дд), 6,45 (1H, с), 4,53-4,40 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,06-3,98 (1H, м), 3,95 (3H, с), 3,92-3,63 (8H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08 (2H, т)
64	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,15 (1H, д), 7,82 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 7,45-7,40 (1H, м), 6,91 (1H, д), 6,46 (1H, с), 4,54-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,11 (2H, с), 4,07-3,98 (1H, м), 3,94-3,64 (4H, м), 3,53 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
65	^1H , CDCl_3 δ м. ч. 8,62 (1H, д), 7,84 (1H, д), 7,67 (1H, дд), 7,59 (1H, д), 7,42 (1H, с), 7,36 (1H, дд), 6,46 (1H, с), 4,54-4,38 (2H, м), 4,33-4,24 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,94-3,63 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,13 (2H, т), 2,68 (3H, с)

66	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,88 (1H, c), 8,82 (1H, д), 7,88 (1H, д), 7,68 (1H, дд), 7,61 (1H, дд), 7,53 (1H, c), 6,45 (1H, c), 4,49-4,38 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,00 (1H, ддт), 3,90-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,13 (2H, т)
67	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,76 (1H, д), 7,58 (1H, дд), 7,50 (1H, c), 6,88-7,03 (3H, м), 6,44 (1H, c), 4,54-4,39 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,03 (1H, м), 3,95-3,63 (11H, м), 3,53 (1H, дд), 3,08 (2H, т)
68	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,50 (1H, д), 7,74 (2H, тд), 7,55 (1H, дд), 7,45 (1H, c), 6,75 (1H, д), 6,40 (1H, c), 4,56-4,38 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,94-3,58 (9H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08 (2H, т), 1,70 (6H, шир. c)
69	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,21 (1H, дд), 7,78 (1H, д), 7,66 (2H, ддд), 7,56 (1H, c), 7,01 (1H, дд), 6,45 (1H, c), 4,54-4,39 (4H, м), 4,28 (2H, т), 4,03 (1H, м), 3,94-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,09 (2H, т), 1,42 (3H, т)
70	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,75 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,60 (1H, дд), 7,52 (1H, д), 6,47 (1H, д), 6,43 (1H, c), 4,53-4,39 (2H, м), 4,33-4,23 (2H, м), 4,03 (6H, д), 3,94-3,64 (5H, м), 3,59-3,48 (2H, м), 3,08 (2H, т)
71	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 9,00 (1H, c), 8,87 (1H, д), 7,87 (1H, д), 7,63 (1H, дд), 7,56 (1H, c), 7,52-7,48 (1H, м), 6,45 (1H, c), 4,51-4,36 (2H, м), 4,26 (2H, т), 3,99 (1H, ддт), 3,90-3,60 (5H, м), 3,54-3,44 (1H, м), 3,12 (2H, т)
72	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,34 (1H, д), 7,30 (1H, c), 6,36 (1H, c), 4,48 (2H, c), 4,46-4,34 (2H, м), 4,18 (2H, т), 4,02-3,92 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,54-3,42 (1H, м), 3,00 (2H, т), 1,30 (9H, c)
73	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,19 (1H, дд), 7,69 (1H, д), 7,38 (2H, ддд), 7,29 (1H, д), 6,72 (1H, дд), 6,40 (1H, c), 4,47-4,37 (2H, м), 4,24 (2H, т), 4,03-3,93 (1H, м), 3,89-3,59 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,18-3,08 (4H, м), 3,04 (2H, т), 1,82-1,72 (4H, м)
74	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,51 (1H, д), 7,75 (2H, тд), 7,56 (1H, дд), 7,46 (1H, c), 6,48 (1H, д), 6,41 (1H, c), 4,56-4,37 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,02 (1H, дд), 3,95-3,63 (5H, м), 3,61-3,45 (5H, м), 3,09 (2H, т), 2,14-1,99 (4H, м)
75	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,70-7,57 (2H, м), 7,47-7,20 (5H, м), 7,05 (1H, дд), 6,96 (1H, д), 6,27 (1H, c), 5,26 (2H, c), 4,47-4,32 (2H, м), 4,23-4,15 (2H, м), 4,03-3,91 (1H, м), 3,89-3,56 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 2,97 (2H, т)
76	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,67 (1H, д), 7,05 (1H, дд), 6,96 (1H, д), 6,75 (1H, c), 6,31 (1H, c), 5,18 (2H, c), 4,53-4,34 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,92-3,62 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 1,32 (9H, c)
77	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,00 (1H, дд), 6,91 (1H, д), 6,27 (1H, c), 5,17 (2H, c), 4,47-4,32 (2H, м), 4,23-4,14 (2H, м), 3,96 (1H, кв.д), 3,89-3,58 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 2,97 (2H, т), 2,29-2,17 (1H, м), 1,30-1,24 (4H, м)
78	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,01 (1H, дд), 6,92 (1H, д), 6,27 (1H, c), 5,22 (2H, c), 4,47-4,30 (2H, м), 4,24-4,13 (2H, м), 3,96 (1H, м), 3,90-3,580 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 3,02-2,85 (4H, м), 1,41 (3H, т)
79	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,05 (1H, дд), 6,95 (1H, д), 6,32 (1H, c), 5,26 (2H, c), 4,52-4,37 (2H, м), 4,28-4,20 (2H, м), 4,06-3,96 (1H, м), 3,94-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,02 (2H, т), 2,67 (3H, c)
80	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,02 (1H, дд), 6,93 (1H, д), 6,28 (1H, c), 5,22 (2H, c), 4,47-4,33 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,03-3,91 (1H, м), 3,89-3,59 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 3,26 (1H, дт), 2,99 (2H, т), 1,43 (6H, д)
81	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,34 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,53-4,37 (2H, м), 4,27-4,17 (2H, м), 4,05-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,58-3,46 (1H, м), 3,00 (2H, т), 2,88 (1H, м), 2,13-1,97 (2H, м), 1,90-1,56 (6H, м)
82	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,41 (1H, д), 7,35 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,52-4,36 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,51 (1H, т), 3,00 (2H, т), 2,71-2,58 (1H, м), 1,99-1,31 (10H, м)
83	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,35 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,49-4,40 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,05-3,97 (1H, м), 3,91-3,65 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 2,88-2,78 (1H, м), 1,31 (6H, д)
84	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,35 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,51-4,38 (2H, м), 4,26-4,18 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,93-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 2,47 (2H, т), 1,70-1,45 (4H, м), 0,99 (3H, т)

85	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,41-7,31 (5H, м), 7,27 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,49-4,34 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,02-3,94 (1H, м), 3,90-3,60 (7H, м), 3,54 (2H, с), 3,52-3,45 (1H, м), 3,00 (2H, т), 2,42 (3H, с)
86	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 7,42 (1H, дд), 7,36 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,70-4,65 (1H, м), 4,47-4,37 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,00-3,97 (1H, м), 3,88-3,63 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т), 1,93-1,65 (4H, м), 1,00-0,97 (6H, м)
87	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 7,42 (1H, д), 7,36 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,80-4,77 (1H, м), 4,46-4,37 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,01-3,97 (1H, м), 3,89-3,65 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т), 1,99 (1H, д), 1,57 (3H, д)
88	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,60 (1H, д), 7,07 (1H, д), 6,99 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,49-4,38 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,94-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, т), 2,99 (2H, т), 2,07-1,86 (1H, м), 1,15-1,06 (2H, м), 0,85-0,78 (2H, м)
89	^1H , DMCO-d_6) δ м. ч. 8,00 (1H, д), 7,46 (1H, с), 7,40 (1H, д), 6,68 (1H, с), 5,53 (1H, д), 4,43-4,41 (1H, м), 4,26-4,25 (2H, м), 4,01 (2H, т), 3,87-3,40 (7H, м), 3,00 (2H, т), 1,67-1,65 (2H, м), 0,98 (3H, т)
90	^1H , DMCO-d_6) δ м. ч. 8,00 (1H, д), 7,46 (1H, с), 7,40 (1H, д), 6,68 (1H, с), 5,53 (1H, д), 4,28-4,25 (3H, м), 4,01 (2H, т), 3,85-3,38 (7H, м), 3,00 (2H, т), 1,85-1,80 (1H, м), 0,98 (6H, т)
91	^1H , DMCO-d_6) δ м. ч. 8,00 (1H, д), 7,44 (1H, с), 7,38 (1H, д), 6,68 (1H, с), 5,27 (1H, с), 4,26-4,25 (2H, м), 4,01 (2H, т), 3,86-3,74 (3H, м), 3,67-3,60 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,37-3,35 (1H, м), 3,00 (2H, т), 1,66-1,62 (4H, м), 0,99 (6H, т)
92	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,71 (2H, д), 7,66 (1H, д), 7,47 (1H, д), 7,43-7,32 (4H, м), 6,38 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,00-3,98 (1H, м), 3,97-3,68 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,00 (2H, т), 2,53 (1H, с), 1,88 (3H, с)
93	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,43-7,29 (7H, м), 6,37 (1H, с), 4,46-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 3,99-3,95 (3H, м), 3,88-3,63 (7H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т)
94	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,57-7,48 (1H, д), 7,38 (1H, с), 6,68-6,55 (1H, д), 6,49 (1H, с), 6,35 (1H, с), 6,28 (1H, с), 6,20 (1H, с), 4,60-4,50 (1H, м), 4,38-4,30 (4H, м), 4,22-4,15 (2H, м), 4,03-3,93 (1H, м), 3,95-3,60 (5H, м), 3,55-3,40 (1H, т), 2,98-2,85 (2H, м)
95	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,86 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,70 (1H, д), 7,51 (1H, д), 7,42 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,51-4,37 (2H, м), 4,330-4,20 (4H, м), 4,05-3,96 (1H, м), 3,87 (5H, с), 3,51 (1H, дд), 3,05 (2H, т), 1,57 (4H, т)
96	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,85 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,70 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 7,42 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,27-4,18 (4H, м), 4,05-3,97 (1H, м), 3,86 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,05 (2H, т), 1,88-1,79 (2H, м), 1,69-1,59 (1H, м), 1,00 (6H, д)
97	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,03 (1H, д), 7,67-7,63 (2H, м), 7,05 (1H, д), 6,65 (1H, с), 6,28 (1H, дд), 4,30-4,23 (2H, м), 4,04 (2H, т), 3,89-3,75 (3H, м), 3,63 (2H, дд), 3,50 (1H, д), 3,39 (1H, дд), 3,04 (2H, т), 2,37 (3H, с)
98	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,42 (1H, д), 7,36 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,66-4,61 (1H, м), 4,47-4,37 (2H, т), 4,20 (2H, т), 4,00-3,88 (1H, м), 3,88-3,46 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т), 1,90-1,89 (1H, м), 1,81-1,77 (2H, м), 1,57-1,54 (2H, м), 1,00 (3H, т)
99	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,75 (1H, д), 7,33-7,28 (1H, м), 7,22 (1H, с), 6,41 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,29-4,23 (2H, м), 4,05-3,97 (1H, м), 3,85 (5H, м), 3,54-3,47 (1H, м), 3,07 (2H, д), 2,36 (6H, с)
100	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,36 (1H, шир. с), 8,07 (1H, шир. с), 7,99 (1H, д), 7,64-7,70 (2H, м), 6,65 (1H, с), 4,31-4,22 (2H, м), 4,05 (2H, т), 3,90-3,84 (1H, м), 3,79 (2H, тд), 3,70-3,57 (2H, м), 3,51-3,50 (1H, м), 3,55-3,45 (1H, м), 3,39 (1H, дд), 3,01 (2H, т)
101	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,85 (1H, д), 7,74 (1H, д), 7,70 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 7,44-7,38 (1H, м), 6,38 (1H, с), 4,48-4,348 (2H, м), 4,27-4,17 (2H, м), 4,15 (2H, т), 4,04-3,96 (1H, м), 3,90-3,64 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,04 (2H, т), 2,02-1,90 (2H, м), 0,97 (3H, т)
102	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,91-7,80 (2H, м), 7,71 (1H, дд), 7,62-7,45 (4H, м), 6,45 (1H, с), 4,49-4,39 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,06-3,94 (1H, м), 3,92-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
103	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,80-7,90 (2H, м), 7,79-7,69 (1H, м), 7,66-7,51 (4H, м), 6,47 (1H, с), 4,57-4,41 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,03 (1H, дт), 3,95-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, т), 3,14 (2H, т)
104	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,01 (1H, дд), 6,91 (1H, д), 6,28 (1H, с), 5,18 (2H, с), 4,47-4,35 (2H, м), 4,24-4,15 (2H, м), 4,02-3,93 (1H, м), 3,89-3,61 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, т), 2,29-2,18 (1H, м), 1,33-1,20 (4H, м)

105	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, c), 7,51-7,46 (1H, м), 7,45-7,41 (1H, м), 6,37 (1H, c), 4,49-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, c), 4,04-3,94 (1H, м), 3,90-3,610 (5H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,25 (1H, c), 3,00 (2H, c)
106	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 9,18 (1H, c), 8,88 (2H, c), 7,72 (1H, д), 7,60-7,53 (1H, м), 7,51 (1H, д), 6,40 (1H, c), 4,49-4,36 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,02-3,95 (1H, м), 3,89-3,58 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,04 (2H, т)
107	^1H , CDCl_3) δ м. ч.: 7,54 (1H, д), 7,37 (1H, дд), 7,32 (1H, c), 7,26-7,22 (2H, м), 6,81 (1H, т), 6,75 (2H, дд), 6,35 (1H, c), 4,46-4,36 (2H, м), 4,20-4,17 (4H, м), 4,00-3,91 (1H, м), 3,88-3,63 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,97 (2H, т)
108	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,36 (1H, д), 7,89-7,65 (3H, м), 7,62-7,55 (3H, м), 6,44 (1H, c), 4,51-4,38 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,22-3,14 (1H, м), 3,09 (2H, т), 1,40 (1H, т)
110	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,70-7,60 (1H, д), 7,50-7,42 (1H, д), 7,39 (1H, c), 6,37 (1H, c), 4,50-4,35 (2H, м), 4,25-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (2H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,56-3,45 (4H, м), 3,05-3,95 (2H, м), 2,15-1,95 (1H, м), 1,15-1 (6H, т)
111	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,58 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,27 (1H, c), 6,32 (1H, c), 4,45-4,34 (2H, м), 4,17 (2H, т), 3,96 (1H, кв.д), 3,86-3,60 (5H, м), 3,46 (1H, дд), 2,94 (2H, т), 1,46 (1H, тт), 0,94-0,86 (2H, м), 0,86-0,79 (2H, м)
112	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,61 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,14 (1H, c), 6,34 (1H, c), 4,48-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,02-3,93 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, т), 3,43-3,35 (1H, м), 2,98 (2H, т), 2,95-2,85 (1H, м), 2,76-2,64 (1H, м), 1,84-1,62 (3H, м), 0,92 (6H, дд)
113	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,67 (1H, д), 7,44 (1H, д), 7,39 (1H, c), 6,38 (1H, c), 5,00 (2H, c), 4,50-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,03-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,01 (2H, т)
114	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64-7,58 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, c), 6,35 (1H, c), 4,49-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,03-3,95 (1H, м), 3,90-3,61 (5H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,02-2,95 (2H, м), 2,81-2,72 (2H, м), 1,59-1,49 (2H, м), 0,77-0,64 (1H, м), 0,49-0,42 (2H, м), 0,10-0,02 (2H, м)
115	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,66 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,29 (1H, c), 6,36 (1H, c), 4,50 (2H, c), 4,47-4,35 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,07-3,93 (2H, м), 3,90-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, т), 3,00 (2H, т), 1,82-1,70 (6H, м), 1,62-1,50 (2H, м)
117	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 6,80 (1H, c), 6,28 (1H, c), 6,11-6,01 (1H, м), 5,45 (1H, дд), 5,34 (1H, дд), 4,61 (2H, дд), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,03-3,95 (1H, м), 3,89-3,64 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т)
118	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 6,80 (1H, д), 6,28 (1H, c), 6,11-6,01 (1H, м), 5,44 (1H, м), 5,34 (1H, дд), 4,61 (2H, дт), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,03-3,95 (1H, м), 3,89-3,63 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 2,98 (2H, т)
119	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,36 (1H, д), 7,31 (1H, c), 6,41-6,38 (1H, м), 4,61 (2H, c), 4,47-4,37 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 3,99 (3H, дт), 3,89-3,60 (6H, м), 3,53-3,43 (3H, м), 3,02 (2H, т), 2,01-1,94 (2H, м), 1,74-1,64 (2H, м)
120	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 8,62 (1H, шир. c), 8,53 (1H, шир. c), 7,73 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,35 (1H, c), 7,29 (1H, д), 6,36 (1H, c), 4,48-4,34 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,03-3,93 (3H, м), 3,89-3,61 (7H, м), 3,48 (1H, дд), 2,99 (2H, т)
121	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,60 (1H, д), 7,19 (1H, дд), 7,10 (1H, c), 6,34 (1H, c), 4,49-4,34 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,02-3,93 (1H, м), 3,90-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, т), 2,64 (2H, т), 1,63 (2H, м), 1,37-1,29 (4H, м), 0,94-0,86 (3H, м)
122	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 7,31 (1H, c), 6,36 (1H, c), 4,50-4,39 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,02-3,98 (1H, м), 3,89-3,66 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,59-1,48 (1H, м), 0,98-0,81 (4H, м)
123	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64-7,58 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, c), 6,35 (1H, c), 4,49-4,36 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,03-3,95 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,03-2,95 (2H, м), 2,81-2,73 (2H, м), 1,59-1,50 (2H, м), 0,71 (1H, c), 0,49-0,42 (2H, м), 0,09-0,03 (2H, м)
124	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,69 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,30 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,82-4,75 (2H, м), 4,72-4,64 (3H, м), 4,49 (2H, c), 4,48-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, дд), 4,03-3,95 (1H, м), 3,90-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,02 (2H, т)
125	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,69 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,29 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,62 (2H, c), 4,54 (2H, д), 4,48-4,36 (4H, м), 4,21 (2H, т), 3,99 (1H, ддт), 3,90-3,61 (5H, м), 3,58 (2H, c), 3,49 (1H, дд), 3,02 (2H, т), 1,36 (3H, c)

126	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,50 (1H, д), 6,63 (1H, дд), 6,48 (1H, с), 6,21 (1H, с), 4,47-4,34 (2H, м), 4,21-4,14 (2H, м), 4,01-3,91 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, с), 2,90 (2H, т), 1,36 (2H, дд), 0,96 (6H, с), 0,87 (3H, т)
127	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,61 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,14 (1H, с), 6,34 (1H, д), 4,46-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 3,97 (1H, тд), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, т), 3,42-3,35 (1H, м), 2,97 (2H, т), 2,93-2,85 (2H, м), 2,70 (1H, м), 1,84-1,63 (3H, м), 0,92 (6H, дд)
128	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,51 (1H, д), 6,63 (1H, д), 6,49 (1H, шир. с), 6,21 (1H, с), 4,46-4,356 (2H, м), 4,21-4,11 (2H, м), 3,97 (1H, ддт), 3,88-3,62 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 3,10 (2H, д), 2,91 (2H, т), 1,61 (1H, м), 1,47-1,26 (8H, м), 0,97-0,88 (6H, м)
129	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 6,93 (1H, дд), 6,82 (1H, д), 6,29 (1H, с), 5,30 (1H, с), 4,47-4,36 (2H, м), 4,22-4,14 (4H, м), 4,03-3,94 (1H, м), 3,88-3,628 (7H, м), 3,53-3,453 (4H, м), 2,97 (2H, т)
130	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64-7,58 (1H, м), 6,90 (1H, дд), 6,80 (1H, д), 6,29-6,24 (1H, м), 4,46-4,32 (2H, м), 4,22-4,12 (4H, м), 4,01-3,90 (1H, м), 3,88-3,54 (9H, м), 3,46 (1H, дд), 2,95 (2H, с), 1,23 (3H, т)
131	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,60-7,67 (1H, м), 6,93-6,86 (1H, м), 6,78 (1H, д), 6,29 (1H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,04-3,94 (1H, м), 3,91-3,61 (7H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,01-2,93 (2H, м), 1,37-1,227 (1H, м), 0,73-0,65 (2H, м), 0,42-0,34 (2H, м)
132	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 6,93 (1H, с), 6,82 (1H, д), 6,27 (1H, с), 4,90-4,82 (1H, м), 4,74-4,67 (1H, м), 4,48-4,28 (3H, м), 4,26-4,14 (3H, м), 4,03-3,91 (1H, м), 3,90-3,58 (5H, м), 3,53-3,41 (1H, м), 3,03-2,91 (2H, м)
133	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, с), 7,48-7,40 (1H, м), 7,40-7,35 (1H, м), 6,40-6,34 (1H, м), 4,47 (4H, с), 4,28-4,15 (1H, м), 3,93-3,56 (10H, м), 3,43 (5H, с), 3,06-2,95 (2H, м)
134	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,47-7,41 (1H, м), 7,38 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,37-4,49 (4H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 3,99 (1H, м), 3,93-3,44 (12H, м), 3,05-2,94 (2H, м), 1,25 (3H, т)
135	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,66 (1H, д), 7,47-7,42 (1H, м), 7,40 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,73-4,67 (1H, м), 4,62-4,54 (1H, м), 4,49 (4H, с), 4,26-4,16 (2H, м), 4,04-3,95 (1H, м), 3,94-3,60 (7H, м), 3,56-3,43 (1H, м), 3,05-2,96 (2H, м)
136	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,30 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,57 (2H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,27-4,17 (2H, м), 4,06-3,92 (1H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,57-3,44 (1H, м), 3,17 (2H, с), 3,09-2,96 (2H, м), 0,97 (9H, с)
137	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,70-7,64 (1H, м), 7,40-7,33 (1H, м), 7,31 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,59 (2H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,27-4,16 (2H, м), 4,07-3,94 (1H, м), 3,93-3,59 (5H, м), 3,57-3,44 (1H, м), 3,45-3,34 (1H, м), 3,08-2,96 (2H, м), 2,05-1,90 (2H, м), 1,82-1,71 (2H, м), 1,48-1,18 (6H, м)
138	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,37 (1H, д), 7,32 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,58 (2H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,26-4,176 (2H, м), 4,05-3,94 (1H, м), 3,92-3,61 (5H, м), 3,54-3,44 (1H, м), 3,38 (2H, д), 3,07-2,98 (2H, м), 1,20-1,05 (1H, м), 0,63-0,54 (2H, м), 0,29-0,20 (2H, м)
139	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,62 (1H, с), 6,91 (1H, м), 6,81 (1H, м), 6,27 (1H, с), 4,41 (2H, с), 4,25-4,21 (2H, м), 4,10-3,41 (12H, м), 2,96 (2H, т), 2,01-1,84 (1H, м), 1,76-1,36 (5H, м)
140	^1H , $\text{DMCO}-d_6$) δ м. ч. 7,91 (1H, д), 7,28-7,18 (2H, м), 6,60 (1H, с), 4,32-4,17 (2H, м), 4,07-3,96 (2H, м), 3,92-3,71 (3H, м), 3,70-3,43 (4H, м), 3,38 (2H, м), 3,03-2,91 (2H, м), 2,78-2,58 (2H, м), 1,68-1,58 (2H, м), 1,08 (3H, д)
141	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,70-7,58 (1H, д), 6,95-6,82 (1H, д), 6,77 (1H, с), 6,27 (1H, с), 4,50-4,32 (2H, м), 4,38-4,15 (2H, м), 4,05-3,92 (3H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,55-3,42 (1H, т), 3,05-2,92 (2H, м), 1,85-1,70 (2H, м), 1,40-1,30 (2H, м), 0,92 (9H, с)
142	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,61 (1H, д), 7,21 (1H, д), 7,13 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,46-4,40 (2H, м), 4,20 (2H, т), 3,99-3,97 (1H, м), 3,87-3,65 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,39 (3H, с), 3,00-2,93 (3H, м), 2,83-2,82 (1H, м), 2,66-2,64 (1H, м), 1,95-1,91 (1H, м), 1,75-1,73 (2H, м), 0,90 (6H, т)
143	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,66-7,60 (1H, м), 6,91-6,86 (1H, м), 6,80-6,76 (1H, м), 6,28 (1H, с), 4,48-4,35 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,11-4,04 (2H, м), 4,02-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,03-2,94 (2H, м), 1,98-1,88 (2H, м), 1,45-1,36 (2H, м), 0,78-0,66 (1H, м), 0,50-0,43 (2H, м), 0,09-0,03 (2H, м)
145	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,47 (1H, д), 6,55-6,48 (1H, м), 6,40-6,34 (1H, м), 6,18 (1H, с), 4,47-4,33 (2H, м), 4,22-4,12 (2H, м), 4,02-3,92 (1H, м), 3,83 (5H, дд), 3,53-3,43 (1H, м), 3,40-3,28 (1H, м), 2,89 (2H, т), 2,13-1,98 (2H, м), 1,86-1,73 (2H, м), 1,73-1,63 (1H, м), 1,50-1,11 (5H, м)

146	^1H , ДМСО- d_6) δ м. ч. 7,95-7,87 (1H, м), 7,29-7,19 (2H, м), 6,60 (1H, с), 4,54-4,44 (1H, м), 4,29-4,21 (2H, м), 4,07-3,97 (2H, м), 3,91-3,72 (3H, м), 3,70-3,54 (2H, м), 3,54-3,43 (1H, м), 3,43-3,34 (1H, м), 3,06-2,81 (4H, м), 2,63-2,52 (1H, м), 1,81-1,64 (1H, м), 1,52-1,36 (1H, м), 0,81 (9H, с)
147	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,38-7,32 (1H, м), 7,30 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,56 (2H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,26-4,18 (2H, м), 4,04-3,94 (1H, м), 3,94-3,5994 (4H, м), 3,55-3,44 (1H, м), 3,40 (2H, д), 3,07-2,98 (2H, м), 2,30-2,16 (1H, м), 1,86-1,72 (2H, м), 1,66-1,51 (5H, м), 1,35-1,20 (2H, м)
148	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,61 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,12 (1H, д), 6,35 (1H, с), 4,46-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,00-3,97 (1H, м), 3,88-3,64 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,34-3,30 (4H, м), 2,98 (2H, т), 2,81-2,60 (2H, м), 1,89-1,676 (2H, м), 1,18 (3H, д)
149	^1H , CDCl_3) δ м. ч.: 7,62 (1H, д), 7,23-7,13 (4H, м), 6,71 (1H, т), 6,58 (2H, д), 6,12 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,08-3,98 (1H, м), 3,88-3,63 (6H, м), 3,49 (1H, т), 3,17 (2H, т), 2,98 (2H, т), 2,79 (2H, т), 2,01-1,94 (2H, м)
150	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,61 (1H, д), 7,20 (1H, д), 7,12 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,01-3,97 (1H, м), 3,88-3,63 (6H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т), 2,69 (2H, т), 1,89-1,62 (2H, м), 1,52-1,45 (2H, м), 1,31-1,30 (1H, м), 1,20 (3H, д)
151	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,61 (1H, д), 7,20 (1H, д), 7,12 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,01-3,97 (1H, м), 3,88-3,63 (7H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т), 2,70 (2H, т), 1,76-1,60 (4H, м), 1,31-1,26 (1H, м)
152	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,57-7,50 (1H, м), 6,71 (1H, д), 6,53 (1H, шир. с), 6,21 (1H, с), 4,513-4,33 (2H, м), 4,26-4,14 (2H, м), 4,06-3,93 (1H, м), 3,92-3,56 (6H, м), 3,56-3,41 (1H, м), 3,00-2,90 (2H, м), 2,88 (3H, с), 2,04-1,63 (2H, м), 1,60-1,31 (5H, м), 1,28-1,08 (1H, м)
153	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,52-7,46 (1H, м), 6,55-6,50 (1H, м), 6,40-6,36 (1H, м), 6,19 (1H, с), 4,48-4,33 (2H, м), 4,23-4,13 (2H, м), 4,04-3,92 (1H, м), 3,85 (5H, д), 3,56-3,42 (1H, м), 3,06-2,99 (2H, м), 2,93-2,84 (2H, м), 1,92-1,50 (6H, м), 1,36-1,12 (3H, м), 1,08-0,91 (2H, м)
154	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,50 (1H, д), 6,59-6,49 (1H, м), 6,44-6,35 (1H, м), 6,20 (1H, с), 4,49-4,33 (2H, м), 4,24-4,13 (2H, м), 4,05-3,93 (3H, м), 3,92-3,59 (5H, м), 3,56-3,32 (3H, м), 3,16-3,07 (2H, м), 2,96-2,84 (2H, м), 1,98-1,80 (1H, м), 1,79-1,64 (2H, м), 1,428-1,28 (2H, м)
155	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,54-7,46 (1H, м), 7,14-7,08 (1H, м), 7,04 (1H, с), 6,23 (1H, с), 4,35-4,21 (2H, м), 4,13-3,99 (2H, м), 3,91-3,80 (1H, м), 3,79-3,45 (5H, м), 3,41-3,30 (1H, м), 2,86 (2H, т), 2,64-2,54 (2H, м), 1,67-1,58 (2H, м), 1,45 (4H, д), 0,80 (6H, м)
156	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,60 (1H, д), 7,23-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,34 (1H, с), 4,45-4,35 (2H, м), 4,18 (2H, т), 4,02-3,92 (1H, м), 3,82 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,97 (2H, шир. т), 2,79-2,70 (2H, м), 1,82-1,74 (2H, м), 1,30 (6H, с)
157	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64-7,59 (1H, м), 7,25-7,20 (1H, м), 7,14 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,48-4,35 (2H, м), 4,24-4,16 (2H, м), 4,02-3,94 (1H, м), 3,90-3,44 (7H, м), 3,02-2,95 (2H, м), 2,92-2,81 (1H, м), 2,78-2,67 (1H, м), 1,87-1,68 (2H, м), 1,62-1,42 (2H, м), 0,96 (3H, с)
158	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,70-7,56 (1H, д), 6,95-6,85 (1H, д), 6,80 (1H, с), 6,28 (1H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,25-4,10 (2H, м), 4,05-3,92 (1H, м), 3,10-3,57 (8H, м), 3,55-3,40 (1H, м), 3,05-2,90 (2H, м), 1,05 (9H, с)
159	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 6,88 (1H, дд), 6,77 (1H, д), 6,28 (1H, с), 4,46-4,36 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,05-3,96 (3H, м), 3,88-3,65 (7H, м), 3,51-3,43 (3H, м), 2,97 (2H, т), 2,12-2,01 (1H, м), 1,78-1,75 (2H, м), 1,59-1,42 (2H, м)
160	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,63 (1H, д), 7,35-7,18 (1H, м), 7,12 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,28-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (1H, м), 3,95-3,60 (5H, м), 3,55-3,42 (1H, м), 3,05-2,90 (2H, м), 2,75-2,60 (2H, м), 1,80-1,65 (2H, м), 1,55-1,48 (2H, м), 1,22 (6H, с)
161	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68 (1H, д), 7,34 (1H, д), 7,29 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,55 (2H, с), 4,48-4,38 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,02-3,96 (3H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,55-3,35 (5H, м), 3,02 (2H, т), 2,00-1,86 (1H, м), 1,69 (2H, дд), 1,38 (2H, дд)
162	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,68-7,62 (1H, м), 6,95-6,87 (1H, м), 6,82-6,77 (1H, м), 6,29 (1H, с), 4,51-4,35 (2H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 4,05-3,92 (1H, м), 3,91-3,60 (8H, м), 3,55-3,44 (1H, м), 3,04-2,94 (2H, м)
163	^1H , CDCl_3) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 6,81 (1H, д), 6,29 (1H, с), 4,91 (2H, т), 4,56 (2H, т), 4,47-4,36 (2H, м), 4,26 (2H, д), 4,21 (2H, т), 4,00-3,96 (1H, м), 3,88-3,63 (5H, м), 3,51-3,45 (2H, м), 2,98 (2H, т)

164	¹ H, ДМСО-d ₆) δ м. ч. 7,93 (1H, д), 6,97-6,92 (2H, м), 6,53 (1H, с), 4,24-4,23 (2H, м), 4,08 (2H, т), 4,00 (2H, т), 3,98-3,74 (3H, м), 3,68-3,57 (2H, м), 3,51-3,48 (1H, м), 3,37 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,84-1,80 (2H, м), 1,36-1,30 (2H, м), 0,81-0,63 (1H, м), 0,42-0,39 (2H, м), 0,04-0,02 (2H, м)
165	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 7,24 (1H, дд), 7,16 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,49-4,40 (2H, м), 4,24 (2H, т), 4,02-4,00 (1H, м), 3,89-3,66 (3H, м), 3,52 (3H, м), 3,43 (2H, т), 3,38 (3H, с), 3,02 (2H, т), 2,78 (2H, т), 1,96-1,92 (2H, м)
166	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,61 (1H, д), 7,23 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,46-4,36 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,01-3,95 (1H, м), 3,88-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т), 2,85-2,81 (2H, м), 2,13 (1H, шир. с), 1,93-1,79 (4H, м), 1,72-1,55 (6H, м)
167	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,59 (1H, д), 7,37 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,34 (1H, с), 4,44-4,35 (2H, м), 4,17 (2H, т), 4,01-3,92 (3H, м), 3,88-3,60 (7H, м), 3,47 (1H, т), 2,94 (2H, т), 2,07-2,02 (2H, м), 1,95-1,88 (2H, м)
168	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,66 (1H, д), 7,23 (1H, дд), 7,17 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,51-4,40 (2H, м), 4,24 (2H, т), 4,09-3,96 (1H, м), 3,93-3,65 (5H, м), 3,57-3,49 (1H, м), 3,44 (2H, т), 3,40 (3H, с), 3,02 (2H, т), 2,79 (2H, т), 2,00-1,89 (2H, м)
169	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,55 (1H, д), 7,16 (1H, дд), 7,08 (1H, с), 6,29 (1H, с), 4,41-4,29 (2H, м), 4,13 (2H, т), 3,95-3,86 (1H, м), 3,81-3,54 (5H, м), 3,46-3,38 (1H, м), 2,91 (2H, т), 2,78-2,72 (2H, м), 1,87-1,75 (4H, м), 1,72-1,53 (6H, м)
170	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,66 (1H, д), 6,95 (1H, дд), 6,84 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,25-4,21 (4H, м), 4,05-3,98 (1H, м), 3,91-3,65 (7H, м), 3,55-3,49 (3H, м), 3,00 (2H, т), 1,71-1,62 (2H, м), 0,96 (3H, т)
171	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 6,94 (1H, дд), 6,83 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,25-4,18 (4H, м), 4,04-3,97 (1H, м), 3,91-3,65 (8H, м), 3,51 (1H, т), 3,00 (2H, т), 1,23 (6H, д)
172	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,67 (1H, д), 6,95 (1H, дд), 6,85 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,25-4,21 (4H, м), 4,05-3,98 (1H, м), 3,91-3,65 (7H, м), 3,55-3,49 (3H, м), 3,00 (2H, т), 1,72-1,62 (2H, м), 0,97 (3H, т)
173	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,65 (1H, д), 6,94 (1H, дд), 6,84 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,26-4,19 (4H, м), 4,04-3,97 (1H, м), 3,92-3,65 (8H, м), 3,52 (1H, т), 3,00 (2H, т), 1,23 (6H, д)
174	¹ H, CDCl ₃) δ м. ч. 7,64 (1H, д), 7,22 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,51-4,41 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,06-4,00 (1H, м), 3,92-3,66 (5H, м), 3,57-3,50 (1H, м), 3,43 (2H, т), 3,37 (3H, с), 3,01 (2H, т), 2,71 (2H, т), 1,80-1,61 (2H, м), 1,69-1,62 (2H, м)

Біологічні приклади

1. Методи аналізу in vitro

1.1. Клітинний метод аналізу: аналіз зв'язування GTPγS

Нижчевикладений метод аналізу може використовуватися для визначення активації GPR84.

- 5 При аналізі зв'язування [³⁵S]GTPγS шляхом визначення зв'язування аналога [³⁵S]GTPγS, що не гідролізується, із субодиницями Gα вимірюється рівень активації G-білка після зв'язування агоніста з GPCR.

Аналіз проводять у 96-ямковому планшеті, у який додають нижчеперелічені реагенти. Спочатку в аналітичний планшет додають 50 мкл сполуки, після чого додають 20 мкл 3,3'-дііндолілметану в концентрації EC₈₀ (концентрація, що забезпечує 80 % активності GPR84). На останньому етапі додають 30 мкл суміші, що складається з мембран-GTPγS-мікросфер SpA [суміш складається з 20 мкг/ямку мембран, отриманих зі стійкої клітинної лінії з надекспресією GPR84 (мембрани попередньо інкубують з 0,1 мкМ GDP протягом 15 хв. при 4°C), 0,1 нМ [³⁵S]GTPγS (Perkin Elmer, NEG030) і 0,5 мкг/ямку мікросфер PVT-WGA SpA (Perkin Elmer, RPNQ0001)]. Усі компоненти розбавляють аналітичним буфером, що містить 20 мМ HEPES pH 7,4; 5 мМ MgCl₂; 250 мМ NaCl; 0,05 % BSA; 75 мкг/мл сапоніну. Реакції проводять протягом 90 хв. при кімнатній температурі з наступним центрифугуванням на 2000 об./хв. протягом 15 хв. Планшети зчитують на рідері Topcount (Perkin Elmer) відразу після центрифугування (час зчитування - 1 хв./ямку).

Таблиця IV

Аналіз GPR84. Значення GTPγS IC₅₀ (нМ) для вибраних сполук згідно із даним винаходом

na - не активна
 * >1001 нМ
 ** 501-1000 нМ
 *** 101-500 нМ
 **** 0,01-100 нМ

Спол. №	GPR84
1	***
3	**
4	***
5	**
6	***
7	***
8	***
9	****
16	***
20	****
28	**
30	****
36	****
41	***
42	***
43	***
45	**
50	***
51	***
52	****
53	***
54	***
55	*
56	***
57	***
58	***
59	**
60	****
61	****
62	****

Спол. №	GPR84
63	***
64	***
65	**
66	***
67	****
68	****
69	****
70	****
72	****
74	****
75	****
76	****
77	****
78	****
79	***
80	****
81	****
82	****
83	****
84	****
85	****
86	****
87	***
89	***
90	****
91	***
93	****
94	****
95	**
96	***

Продовження таблиці IV

Спол. №	GPR84
97	***
98	****
101	***
102	***
103	***
104	****
105	***
106	**
107	****
108	****
109	****
110	***
111	***
112	****
113	***
114	****
115	****
116	***
117	***
118	***
119	***
120	***
121	****
122	****
123	****
124	***
125	**
126	****
127	****
128	***
129	***
130	***
131	****
132	**
133	***
134	***
135	***
136	****

Спол. №	GPR84
137	****
138	****
139	****
140	***
141	***
142	****
145	***
146	****
147	****
148	****
149	****
150	***
151	***
152	**
153	***
154	**
155	****
156	***
157	***
158	***
159	****
160	***
161	***
162	***
163	****
164	****
165	****
166	****
167	**
168	***
169	***
170	****
171	****
172	***
173	**
174	****

2. Клітинні методи аналізу

2.1. Аналіз міграції нейтрофілів людини

Заявники встановили, що агоністи GPR84 (MCFA, такі, як деканоат натрію, 3,3'-дііндолілметан і ембелін) викликають хемотаксис нейтрофілів, і що антагоністи GPR84 можуть блокувати індукований агоністами GPR84 хемотаксис, але не можуть блокувати хемотаксис, індукований IL8, що вказує на те, що сполучений з G-білком рецептор 84 (GPR84) є істотно важливим учасником процесу нагромадження нейтрофілів.

Тому ефект агоністів або антагоністів GPR84 може бути проаналізований у тесті міграції нейтрофілів. У методі аналізу міграції нейтрофілів свіжовиділені з числа лейкоцитарних плівки людей-добровольців нейтрофіли обробляють сполукою протягом 30 хвилин. Згодом нейтрофіли переносять у верхні ямки проникної підтримуючої системи Corning HTS transwell 96, нижні ямки якої заповнені розчином ембеліну в концентрації EC₈₀ (концентрація, що забезпечує 80 % активності GPR84). Після 1 год. інкубації міграція нейтрофілів у напрямку ембеліну в нижній

комірці може бути кількісно визначена шляхом вимірювання вмісту АТФ у нижніх ямках з використанням системи аналізу з детектуванням люмінесценції АТФ ATPlite (Perkin Elmer, Кат. №: 436110).

2.1.1. Виділення нейтрофілів з лейкоцитарних плівки людини

- 5 Лейкоцитарну плівку людини розбавляють однаковим об'ємом крижаного DPBS. 20 мл розведеної лейкоцитарної плівки акуратно змішують з 4 мл буфера ACD (140 мМ лимонної кислоти, 200 мМ цитрату натрію і 220 мМ декстрози). Потім до суміші додають 12 мл розчину 6 % декстрану/0,9 % NaCl (15 г декстрану T2000 і 2,25 г NaCl, розчинених у 250 мл H₂O), і акуратно перевертають зразки до 20 разів. Сумарний об'єм переносять у нову посудину і
- 10 інкубують при кімнатній температурі протягом 1 години для повного розділення двох фаз. Жовтувату надосадову рідину потім переносять у чисту пробірку для центрифугування і центрифугують протягом 12 хвилин при 1300 об./хв. і 4°C. Після центрифугування надосадову рідину видаляють, і згусток клітин, що залишився, швидко ресуспендують у 12 мл крижаної H₂O для лізису еритроцитів. Після 20 секунд додають 4 мл крижаного 0,6 М KCl. Зразки обережно
- 15 перемішують і центрифугують протягом 6 хвилин при 1300 об./хв., 4°C. Надосадову рідину видаляють і процедуру лізису еритроцитів повторюють ще один раз. Надалі згусток клітин ресуспендують у 4 мл DPBS і нашаровують на 5 мл Lymphoprep (Nycomed Pharma, кат. №: 1114545) у 15-мл пробірці для центрифугування. Після центрифугування протягом 12 хв. при 1300 об./хв., 4°C, надосадову рідину видаляють і згусток клітин, що містить нейтрофіли,
- 20 ресуспендують у 25 мл буфера для хемотаксису (середовище RPMI 1640 з додаванням 10 мМ HEPES, свіжоприготовлене для кожного експерименту).

2.1.2. Аналіз міграції

- Готують суспензію клітин у концентрації $8,9 \times 10^6$ клітин на мілілітр. 20 мкл розчину сполуки в буфері для хемотаксису додають до 180 мкл клітинної суспензії. Суміш інкубують при 37°C
- 25 протягом 30 хвилин із проміжним ресуспендуванням клітин після 15 хвилин. Після цього 70 мкл клітинної суспензії переносять у верхній відсік проникної підтримуючої системи Corning HTS transwell 96 з полікарбонатною мембраною з розмірами пор 5,0 мкм (Corning, Кат. №: 3387). Ямка-збірник системи Transwell заповнюють 200 мкл буфера для хемотаксису, що містить сполуку і хемотаксичний засіб (ембелін). Після інкубації при 37°C у 5 % CO₂ протягом 1 год.
- 30 верхній планшет системи Transwell видаляють, і клітинну суспензію в планшеті-збірнику переносять у 96-ямковий планшет з V-подібним дном. До планшета-збірника додають 50 мкл DPBS для запобігання висиханню клітин, що залишилися. Планшет з V-подібним дном центрифугують протягом 6 хвилин при 1500 об./хв. Надосадову рідину видаляють і клітини ресуспендують у 50 мкл DPBS. Клітини потім переносять назад у планшет-збірник системи
- 35 Transwell. Після цього до клітин додають 100 мкл розчину ATPlite (Perkin Elmer, Кат. №: 436110). Планшет інкубують протягом 10 хвилин у темряві при струшуванні. Потім 170 мкл клітинного лізату переносять у білий 96-ямковий планшет і вимірюють люмінесценцію. Детектований люмінесцентний сигнал вважають лінійно пов'язаним з кількістю клітин, що мігрували з верхньої ямки в ямку-збірник.

40

Інгібування міграції нейтрофілів людини

* >1001 нМ
 ** 501-1000 нМ
 *** 101-500 нМ
 **** 0,01-100 нМ

Спол. №	Нейтрофіли
4	***
7	***
8	***
9	****
16	***
17	****
19	****
20	****
22	****
23	***
30	****
34	****
35	***
36	***
41	****
42	***
52	****
56	***
60	****
62	****
63	****
68	****
69	****
72	****
77	****
159	****
160	***
161	****
168	****

Спол. №	Нейтрофіли
80	****
83	****
85	****
89	****
90	****
92	****
98	****
107	****
109	****
111	****
112	****
114	****
115	****
116	****
121	***
122	****
123	****
126	****
133	****
139	****
140	****
147	****
149	****
150	****
158	****
169	****
170	****
171	****
174	****

2.2. Аналіз міграції нейтрофілів щурів

Заявники встановили, що агоністи GPR84 (MCFA, такі, як деканоат натрію, 3,3'-дііндолілметан і ембелін) викликають хемотаксис нейтрофілів, і що антагоністи GPR84 можуть блокувати індукований агоністами GPR84 хемотаксис, але не можуть блокувати хемотаксис, індукований IL8, що вказує на те, що сполучений з G-білком рецептор 84 (GPR84) є важливим учасником процесу нагромадження нейтрофілів.

Тому ефект агоністів або антагоністів GPR84 може бути проаналізований у тесті міграції нейтрофілів. У методі аналізу міграції нейтрофілів щура нейтрофіли, свіжовиділені з щурів після внутрішньочеревинної ін'єкції глікогену (0,1 % маса/об'єм), обробляють сполукою протягом 30 хвилин. Потім нейтрофіли переносять у верхні ямки проникної підтримуючої системи Corning HTS transwell 96, нижні ямки якої заповнені розчином ембеліну в концентрації EC₈₀ (концентрація, що забезпечує 80 % активності GPR84). Після 1 год. інкубації міграція

нейтрофілів у напрямку ембеліну в нижній комірці може бути кількісно визначена шляхом вимірювання вмісту АТФ у нижніх ямках з використанням системи аналізу Cell Titer Glow Substrate (Promega, Кат. №: G755B).

2.2.1. Виділення нейтрофілів щурів

Через 24 год. після внутрішньочеревинної ін'єкції глікогену (0,1 % маса/об'єм) клітини витягають шляхом перитонеального лаважу 25 мл HBSS, потім центрифугують протягом 12 хвилин при 1300 об./хв. і 4°C. Після центрифугування надосадову рідину видаляють, і швидко ресуспендують згусток клітин, що залишився, у 12 мл крижаної H₂O для лізису еритроцитів. Через 20 секунд додають 4 мл крижаного 0,6 М KCl. Зразки обережно перемішують і центрифугують протягом 6 хвилин при 1300 об./хв., 4°C. Надосадову рідину видаляють, і згусток клітин ресуспендують у 4 мл DPBS і нашаровують на 5 мл Lymphoprep (Axis Shield, Кат. №: 1114544) у 15-мл пробірці для центрифугування. Після центрифугування протягом 30 хв. при 1500 об./хв., 4°C, надосадову рідину видаляють, і згусток клітин, що містить нейтрофіли, ресуспендують у 5 мл буфера для хемотаксису (середовище RPMI 1640 з додаванням 10 мМ HEPES, свіжоприготовлене для кожного експерименту).

2.2.2. Аналіз міграції

Готують суспензію клітин у концентрації $8,9 \times 10^6$ клітин на мілілітр. 10 мкл розчину сполуки в буфері для хемотаксису додають до 90 мкл клітинної суспензії. Суміш інкубують при 37°C протягом 30 хвилин із проміжним ресуспендуванням клітин після 15 хвилин. Після цього 75 мкл клітинної суспензії переносять у верхній відсік проникної підтримуючої системи Corning HTS transwell 96 з полікарбонатною мембраною з розмірами пор 5,0 мкм (Corning, Кат. №: 3387). Ямку-збірник системи Transwell заповнюють 200 мкл буфера для хемотаксису, що містить сполуку і хемотаксичний засіб (ембелін). Після інкубації при 37°C у 5 % CO₂ протягом 1 год. верхній планшет системи Transwell видаляють, і 70 мкл Cell Titer Glow Substrate (Promega, Кат. №: G755B) додають до планшета-збірника. Планшет-збірник інкубують протягом 10 хвилин у темряві при струшуванні. Потім 180 мкл клітинного лізату переносять у білий 96-ямковий планшет і вимірюють люмінесценцію. Детектований люмінесцентний сигнал вважають лінійно пов'язаним з кількістю клітин, що мігрували з верхньої ямки в ямку-збірник.

3. ADME, PK і моделі безпеки

3.1. Розчинність у воді

Починаючи від 10 мМ маточного розчину в ДМСО, готують послідовне розведення сполуки в ДМСО. Серію розведень переносять у 96-ямковий планшет із плоским дном NUNC Maxisorb і додають 0,1 М фосфатного буфера, pH 7,4, або 0,1 М цитратного буфера, pH 3,0, при кімнатній температурі.

Кінцеві концентрації знаходяться в діапазоні від 18,75 до 300 мкМ при 5 однакових кроках розведення. Кінцева концентрація ДМСО не перевищує 3 %.

До кутових ямок кожного 96-ямкового планшета додають 200 мкМ пірену, що виступає як референтна точка для калібрування Z-осі в мікроскопі.

Аналітичні планшети герметизують і інкубують протягом 1 год. при 37°C при струшуванні на 230 об./хв. Планшети потім сканують за допомогою мікроскопа з джерелом білого світла, одержуючи індивідуальні зображення преципітату для кожної концентрації. Преципітат аналізують і конвертують у чисельне значення за допомогою спеціально розробленого програмного засобу. Перша концентрація, при якій сполука повністю розчиняється, являє собою концентрацію, що заявляється, проте, істинна концентрація знаходиться десь між зазначеною концентрацією і концентрацією на один крок розведення вище.

Значення розчинності зазначені в мкМ і в мкг/мл.

3.2. Термодинамічна розчинність

У 2-мл скляних флаконах при кімнатній температурі готують два окремі розчини сполуки в концентрації 2 мг/мл у 0,1 М фосфатному буфері, pH 7,4, або 0,1 М цитратному буфері, pH 3,0.

Після додавання якоря магнітної мішалки зразки перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год.

Після 24 год. флакони центрифугують протягом 10 хв. при 1400 об./хв. Потім надосадову рідину зразка переносять у планшет Multiscreen Solubility Plate (Millipore, MSSLBPC50) і фільтрують (10-12" Hg) за допомогою вакуумного колектора в чистий поліпропіленовий 96-ямковий планшет Greiner з V-подібним дном. Для кожного зразка проводять два розведення в ДМСО (10- і 100-кратне). Інші розведення можуть проводити у випадку, якщо отримана площа піка не знаходиться в межах стандартної кривої.

Для приготування 200 мкг/мл робочого маточного розчину використовують 10 мМ маточний розчин ДМСО, приготовлений із сухої речовини. Стандартну криву для сполуки готують у ДМСО, починаючи з 200 мкг/мл робочого маточного розчину. Готують вісім концентрацій і два

зразки для контролю якості (QC) у 2-мл пробірках. Перші три концентрації (50, 35 і 15 мкг/мл) і перший зразок QC (20 мкг/мл) готують із 200 мкг/мл робочого маточного розчину. Четверту концентрацію (5 мкг/мл) готують з розчину 50 мкг/мл, і п'яту концентрацію (1 мкг/мл) — з розчину 15 мкг/мл. Останні три концентрації (0,2, 0,1 і 0,05 мкг/мл) готують із розчину 1 мкг/мл. Другий

5 зразок QC (0,5 мкг/мл) готують із першого зразка QC.

На кожному етапі серії розведень частину об'єму зразків для контролю якості і розведень зразка переносять у 96-ямковий планшет Deepwell. Зразки вводять у систему LC-MS/MS (API2000, виробництва Applied Biosystems).

10 Зразки аналізують за допомогою LC-MS/MS при швидкості потоку 0,5 мл/хв. Розчинник А являє собою 0,1 % мурашиної кислоти у воді, а розчинник В-0,1 % мурашиної кислоти в метанолі. Зразок пропускають при розпиленні позитивними іонами через колонку Pursuit 5 C18 2,0 мм (Varian). Градієнт розчинника має сумарний час прогону 1,4 хвилини і має діапазон значень від 10 % В до 100 % В.

15 Зразки для визначення термодинамічної розчинності аналізують за допомогою програмного забезпечення QuanLynx. Для стандартної кривої при аналізі може використовуватися лінійна або квадратична крива. Зразки стандартної кривої з відхиленням більше 15 % виключають; найменші концентрації кривої можуть варіюватися до 20 %. Для одержання розчинності сполуки будується графік площі піків зразків щодо стандартної кривої.

Значення розчинності зазначені в мкМ або в мкг/мл.

20 3.3. Стійкість до дії мікросом

10 мМ маточний розчин сполуки в ДМСО розбавляють у 1668 разів 105 мМ фосфатним буфером, рН 7,4. 50 мкл даного розведення сполуки переносять у два 96-ямкові аналітичні планшети: один - для часової точки 0 хв. (планшет Т0), і один - для часової точки 30 хв. (планшет Т30), і попередньо нагрівають при 37°C.

25 До еталонного зразка в нульовий момент часу (планшет Т0) додають 100 мкл MeOH (1:1) на ямку. Потім у кожен аналітичний планшет (Т0 і Т30 хв.) додають 50 мкл суміші мікросом.

Кінцеві концентрації в реакційному розчині однакові: 3 мкМ сполуки, 0,5 мг/мл мікросом, 0,4 Од./мл GDPDH, 3,3 мМ MgCl₂, 3,3 мМ глюкози-6-фосфату і 1,3 мМ NADP⁺.

30 Планшет Т30 інкубують при 37°C, 300 об./хв., і після 30 хвилин реакцію зупиняють за допомогою MeOH (1:1). Зразки перемішують, центрифугують, і надосадову рідину відбирають для аналізу на LC-MS/MS (API2000, виробництва Applied Biosystems).

Зразки аналізують за допомогою LC-MS/MS при швидкості потоку 0,5 мл/хв. Розчинник А являє собою 0,1 % мурашиної кислоти у воді, а розчинник В-0,1 % мурашиної кислоти в метанолі. Зразок пропускають при розпиленні позитивними іонами через колонку Pursuit 5 C18 2,0 мм (Varian). Градієнт розчинника має сумарний час прогону 1,4 хвилини і має діапазон значень від 10 % В до 100 % В. Площу піка вихідної сполуки в момент часу 0 вважають за 100 % сполуки, що залишилася. Відсоток, що залишається через 30 хвилин інкубації, розраховують з моменту часу 0. Також досліджують розчинність сполуки в кінцевій тестованій концентрації в буфері за допомогою мікроскопа і вказують результати.

40 3.4. Стійкість до дії гепатоцитів

Тестовані сполуки (вихідна концентрація 1 мкМ, n=2) інкубують у середовищі Уільямса Е, що містить 4 мМ L-глутаміну і 2 мМ сульфату магнію, з об'єднаними замороженими гепатоцитами (Celsis International) у суспензії з густиною клітин 0,25-0,5 мільйона життєздатних клітин/мл. Інкубацію проводять при 37°C у водяній бані зі струшуванням, і 100 мкл зразків відбирають з інкубованих розчинів через 0, 10, 20, 45 і 90 хвилин, і реакції зупиняють шляхом додавання 100 мкл ацетонітрилу, що містить карбамазепін як аналітичний внутрішній стандарт. Зразки центрифугують і надосадові фракції аналізують за допомогою LC-MS/MS. Показання приладу (тобто, висоту піків) прив'язують до зразків у нульовий момент часу (що прийнятий за 100 %) з метою визначення відсотка сполуки, що залишилася. Логарифмічні (Ln) графіки % сполуки, що залишилася, для кожної сполуки використовують для визначення періоду напіврозпаду при інкубації з гепатоцитами. Значення періодів напіврозпаду розраховують із залежності: $T_{1/2}$ (хв.) = $-0,693/\lambda$, де λ являє собою нахил кривої натурального логарифма концентрації від часу. Стандартні сполуки тестостерон, мідазолам і 4-метилумбеліферон включені в дизайн аналізу.

3.5. Зв'язування з білками плазми (рівноважний діаліз)

55 10 мМ маточний розчин сполуки в ДМСО розбавляють ДМСО в 10 разів. Зазначений розчин додатково розбавляють свіжорозігрітою плазмою людини, щура, миші або собаки (BioReclamation INC) до кінцевої концентрації 5 мкМ і кінцевої концентрації ДМСО 0,5 %.

Підготовлюють планшет Pierce Red Device із вставками (ThermoScientific) і заповнюють буферну камеру 450 мкл PBS, а камеру для плазми - 300 мкл плазми з додаванням сполуки. 60 Планшет інкубують протягом 4 год. при 37°C при струшуванні на 100 об./хв. Після інкубації по

120 мкл з обох камер переносять до 480 мкл метанолу в 96-ямковому поліпропіленовому планшеті з круглим дном і глибокими ямками (Nunc), і герметизують кришкою з алюмінієвої плівки. Зразки змішують і відразу центрифугують протягом 30 хв. на 1400 gcf при 4°C, і надосадову рідину переносять у 96-ямковий поліпропіленовий планшет з V-подібним дном (Greiner, 651201) для аналізу на LC-MS/MS (API2000 виробництва Applied Biosystems).

Зразки аналізують за допомогою LC-MS/MS при швидкості потоку 0,5 мл/хв. Розчинник А являє собою 0,1 % мурашиної кислоти у воді, а розчинник В-0,1 % мурашиної кислоти в метанолі. Зразок пропускають при розпиленні позитивними іонами через колонку Pursuit 5 C18 2,0 мм (Varian). Градієнт розчинника має сумарний час прогону 1,4 хвилини і має діапазон значень від 10 % В до 100 % В.

Площа піка сполуки в буферній камері й у камері для плазми вважають за 100 % сполуки. Відсоток зв'язаної з плазмою сполуки розраховують із зазначених результатів і вказують як відсоток сполуки, зв'язаної з плазмою.

Розчинність сполуки в кінцевій тестованій концентрації в PBS досліджують за допомогою мікроскопа для вказівки того, чи спостерігається випадання чи осаду ні.

3.6. Проникність клітин Caco2

Двонаправлений аналіз на Caco-2 проводять, як описано нижче. Клітини лінії Caco-2 одержують з Європейської колекції клітинних культур (ECACC, кат. № 86010202) і використовують після вирощування клітин протягом 21 доби в 24-ямкових планшетах Transwell (Corning, площа для росту клітин: 0,33 см², розмір пор мембрани: 0,4 мкм, діаметр мембрани: 6,5 мм).

Клітини висівають у кількості 2×10^5 клітин/ямку в пластинчастому середовищі, що складається з DMEM+GlutaMAX™-I+1 % NEAA+10 % FBS (FetalClone II)+1 % пеніциліну/стрептоміцину. Середовище змінюють кожні 2-3 доби.

Тестовану й еталонну сполуки (пропранолол і родамін 123 або вінбластин, усі придбані в Sigma) готують у збалансованому сольовому розчині Хенкса, що містить 25 мМ HEPES (pH 7,4), і додають або до верхньої (125 мкл), або до базолатеральної (600 мкл) камер комплексу планшета Transwell у концентрації 10 мкм із кінцевою концентрацією ДМСО 0,25 %.

50 мкМ Lucifer Yellow (Sigma) додають до буфера-донора в усі ямки з метою оцінки цілісності клітинних шарів шляхом моніторингу проникнення Lucifer Yellow. Оскільки Lucifer Yellow (LY) не може вільно проникати через ліпофільні бар'єри, високий рівень транспорту LY вказує на низький ступінь цілісності клітинного шару.

Після 1 год. інкубації при 37°C при струшуванні на орбітальному струшувачі на 150 об./хв. 70-мкл аліквоти відбирають як з верхньої (А), так і з нижньої (В) камер і додають до 100 мкл розчину ацетонітрил:вода 50:50, що містить аналітичний внутрішній стандарт (0,5 мкм карбамазепіну) у 96-ямковому планшеті.

Lucifer yellow вимірюють за допомогою Spectramax Gemini XS (збудження 426 нм і випускання 538 нм) у чистому 96-ямковому планшеті, що містить 150 мкл рідини з базолатеральної і верхньої сторін.

Концентрації сполуки в зразках вимірюють шляхом вискоефективної рідинної хроматографії/мас-спектроскопії (LC-MS/MS).

Значення уявної проникності (P_{app}) розраховують із залежності:

$$P_{app} = \frac{[\text{сполука}]_{\text{акцептор кінцева}} \times V_{\text{акцептор}} / ([\text{сполука}]_{\text{донор початкова}} \times V_{\text{донор}}) / T_{\text{inc}} \times V_{\text{донора}}}{\text{площа поверхні}} \times 60 \times 10^{-6} \text{ см/с}$$

V = об'єм камери

T_{inc} = час інкубації.

Площа поверхні = 0,33 см²

Співвідношення витікання - показник активного витікання з верхньої поверхні клітини - розраховують із використанням співвідношення $P_{app} B > A/P_{app} A > B$.

Використовують наступні критерії прийнятності методу аналізу:

Пропранолол: значення $P_{app} (A > B) \geq 20 (\times 10^{-6} \text{ см/с})$

Родамін 123 або вінбластин: значення $P_{app} (A > B) < 5 (\times 10^{-6} \text{ см/с})$ зі співвідношенням витікання ≥ 5 .

Проникність Lucifer yellow: $\leq 100 \text{ нм/с}$

3.7. Потенціал подовження інтервалу QT

Потенціал подовження інтервалу QT оцінюють за допомогою аналізу локальної фіксації потенціалу hERG вручну.

3.7.1. Класична цільноклітинна локальна фіксація потенціалу

Записи цільноклітинної локальної фіксації потенціалу проводять із використанням підсилювача EPC10, керованого програмним забезпеченням Pulse v8.77 (НЕКА). Послідовний

опір звичайно нижче 10 МОм і компенсується більш ніж на 60 %, із записів не віднімаються витоки. Електроди зроблені зі скла для піпеток GC150TF (Harvard).

Зовнішній обмивальний розчин містить: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,8 mM CaCl₂, 5 mM глюкози, 10 mM HEPES, pH 7,4.

5 Внутрішній розчин петч-піпетки містить: 100 mM глюконату калію, 20 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM Na₂ATP, 2 mM глутатіону, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, pH 7,2.

Лікарські засоби вводяться з використанням системи швидкої перфузії Biologic MEV-9/EVH-9.

10 Усі записи проводять на клітинах лінії HEK293, які стабільно експресують канали hERG. Клітини вирощують на 12-мм круглих покривних стеклах (German glass, Bellco), закріплених у камері запису з використанням двох платинових стрижнів (Goodfellow). Потік через hERG викликають із використанням активуючого імпульсу до +40 мВ протягом 1000 мс із наступним імпульсом слідового струму до -50 мВ протягом 2000 мсек, утримуючий потенціал дорівнює -80 мВ. Імпульси подаються кожні 20 сек., і всі експерименти проводять при кімнатній температурі.

15 3.7.2. Аналіз даних

Значення IC₅₀ розраховують для кожної тестованої сполуки. Розраховується кратність зміни між IC₅₀ при локальній фіксації потенціалу hERG вручну і IC₅₀ у незв'язаних умовах при аналізі цільної крові.

20 Для кривих концентрація-ефект вимірюється пікова амплітуда слідового струму під час зміни напруги до -50 мВ. Підбір апроксимуючої кривої для даних концентрація-ефект проводять із використанням рівняння:

$$y = a + [(b - a) / (1 + 10^{((\log c - x) d))}]$$

25 де а являє собою мінімальний відгук, b - максимальний відгук і d - нахил Хіла; зазначене рівняння можна використовувати для розрахунку як IC₅₀ (де у=50 і с являє собою значення IC₅₀) і IC₂₀ (де у=20 і с являє собою значення IC₂₀). Для підбору всіх апроксимуючих кривих використовують програмне забезпечення GraphPad® Prism® (Graphpad® Software Inc.). Різниця в 100 разів або більше вказує на низький потенціал подовження інтервалу QT.

3.8. Дослідження фармакокінетики

3.8.1. Дослідження фармакокінетики при однократному введенні на щурах

30 Сполуки включають до складу сумішей PEG200/фізіологічний розчин для внутрішньовенного введення і до складу PEG400/0,5 % метилцелюлози (10/90 об./об.) для перорального введення. Тестовані сполуки вводяться перорально у вигляді однократного примусового введення через шлунковий зонд у дозі 5-10 мг/кг, і внутрішньовенно - у вигляді однократної болюсної ін'єкції через хвостову вену в дозі 1 мг/кг самцям щурів лінії Sprague-Dawley. Кожна група складається з 35 3 щурів. Зразки крові відбирають через яремну вену з використанням канюльованих щурів або через ретроорбітальний синус із застосуванням гепарину літію як антикоагулянта у моменти часу в наступному діапазоні: від 0,05 до 8 год. (внутрішньовенне введення) і від 0,25 до 6 або 24 год. (пероральне введення). Зразки цільної крові центрифугують на 5000 об./хв. протягом 10 хв., і отримані зразки плазми зберігають при -20°C до проведення аналізу.

40 3.8.2. Дослідження фармакокінетики при багаторазовому введенні на щурах

Сполуки включають до складу PEG400/0,5 % метилцелюлози (10/90 об./об.) для перорального введення. Тестовані сполуки вводяться перорально у вигляді щоденного примусового введення через шлунковий зонд у дозі 30 або 300 мг/кг самцям щурів лінії Sprague-Dawley протягом 14 діб. Кожна група складається з 3 щурів. Зразки крові відбирають через 45 хвостову вену з застосуванням гепарину літію як антикоагулянта у наступні моменти часу на 1, 7 і 14 добу: 0,25, 1, 4, 8 і 24 год. Крім того, на 2 добу зразки крові відбирають через 0,25, 1 і 4 год. і на 4 і 11 добу через 0,25 год. Зразки цільної крові центрифугують на 5000 об./хв. протягом 10 хв., і отримані зразки плазми зберігають при -20°C до проведення аналізу.

3.8.3. Кількісне визначення вмісту сполук у плазмі

50 Концентрації кожної тестованої сполуки в плазмі визначають за допомогою методу LC-MS/MS, у якому мас-спектрометр функціонує в режимі електророзпилення позитивними або негативними іонами.

3.8.4. Визначення фармакокінетичних параметрів

Фармакокінетичні параметри розраховують із використанням Winnonlin® (Pharsight®, США).

55 3.9. Дослідження 7-денної токсичності на щурах

Для оцінки токсичності і токсикокінетики тестованих сполук проводять дослідження 7-денної токсичності при пероральному введенні на самцях щурів лінії Sprague-Dawley, при щодобових дозах 100, 300 і 1000 мг/кг/доба, що вводяться примусово через шлунковий зонд, при постійному співвідношенні доза-об'єм 10 мл/кг/доба.

Тестовані сполуки включають до складу PEG400/0,5 % метилцелюлози (10/90 об./об.). Кожна група включає 6 основних самців щурів, також як і 3 сателітні тварини для вивчення токсикокінетики. Четвертій групі вводять тільки PEG400/0,5 % метилцелюлози (10/90 об./об.) з тією ж частотою, об'ємом введення і тим же шляхом, і група виступає як контроль із уведенням середовища.

Метою дослідження є визначення найменшої дози, яка не приводить до побічних ефектів, що визначаються (рівень відсутності побічних ефектів, що спостерігаються, - NOAEL).

3.10. Інгібування цитохрому P450

Оборотне інгібування CYP і залежне від часу інгібування CYP3A4 визначають у мікосомях печінки людини і специфічних маркерних субстратах.

3.10.1. Інгібування P450 у мікосомях печінки людини, оборотне інгібування

Потенціал інгібування тестованої сполуки оцінюють для ізоферментів CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 і 3A4 цитохрому P450 людини.

10 мМ маточний розчин тестованої сполуки готують у ДМСО, послідовно розбавляють у Tris-буфері (100 мМ, pH 7,4) і додають до мікосомів печінки (Xenotech LLC) і NADPH при 37°C у водяній бані зі струшуванням. Для проведення реакції одержують сім різних концентрацій тестованих сполук (від 0,05 до 100 мкМ) при концентрації ДМСО 1 % і 1 мМ NADPH.

Через 15 або 30 хвилин реакції зупиняють шляхом додавання 100 мкл ацетонітрилу, що містить карбамазепін як аналітичний внутрішній стандарт. Зразки центрифугують і надосадові фракції аналізують за допомогою LC-MS/MS. Для кожної ізоформи показання приладу (висоту піків) прив'язують до таких для контролю у вигляді ДМСО (прийнятого за 100 %) з метою визначення відсотка зниження метаболізму маркера, з використанням мідазоламу і тестостерону як маркерних субстратів. Будують графіки відсотка інгібування метаболізму маркера і Log [концентрація тестованої сполуки] з використанням програмного забезпечення Graphpad Prism. Дані апроксимуються сигмоїдальною моделлю дозозалежного ефекту з метою визначення IC₅₀.

Інгібування CYP3A4 з використанням ніфедипіну й аторвастатину як маркерного субстрату проводять у такий спосіб.

1,67 мМ маточний розчин тестованої сполуки готують у метанолі, послідовно розбавляють 1:3 у 50 мМ буфера з фосфату калію, pH 7,4, і додають до мікосомів печінки людини (BD Gentest) і маркерного субстрату. При проведенні реакції використовують сім різних концентрацій тестованих сполук (від 0,045 до 33,3 мкМ), концентрацію метанолу 2 %, 0,1 мг/мл мікосомів, 10 мкМ аторвастатину або 5 мкМ ніфедипіну. Після попереднього нагрівання протягом 5 хвилин при 37°C реакцію ініціювали додаванням суміші кофакторів (7,65 мг/мл глюкози-6-фосфату, 1,7 мг/мл NADP, 6 Од./мл глюкоза-6-фосфат дегідрогенази).

Через 5 хв. (ніфедипін) або 10 хв. (аторвастатин) нагрівання при 37°C реакцію (50 мкл) зупиняють 150 мкл розчину ацетонітрил:метанол (2:1) із внутрішнім стандартом (варфарин). Зразки центрифугують і надосадові фракції аналізують за допомогою LC-MS/MS. Показання приладу (співвідношення площ піків тестованої сполуки/внутрішнього стандарту) прив'язують до таких для контролів у вигляді розчинника (прийнятих за 100 %) з метою визначення відсотка зниження метаболізму маркера. Будують графіки активності контролю від концентрації й апроксимують із використанням програмного забезпечення Graphpad Prism для одержання значень IC₅₀.

3.10.2. Інгібування CYP3A4 у мікосомях печінки людини, залежне від часу

Залежний від часу потенціал інгібування тестованої сполуки оцінюють для ізоферменту 3A4 цитохрому P450 людини. Сполуку попередньо інкубують з мікосомами печінки людини до додавання маркерних субстратів. Результат порівнюють з умовами, при яких сполуку не піддають попередній інкубації з мікосомами печінки людини, для спостереження, чи є присутнім зрушення в значенні IC₅₀, що вказує на залежне від часу інгібування.

10 мМ маточний розчин тестованої сполуки готують у ДМСО і розбавляють 1:20 Tris-буфером (100 мМ, pH 7,4) і додатково послідовно розбавляють Tris-буфером/5 % ДМСО.

Кофактор, NADPH, і кожне розведення тестованої сполуки змішують у двох окремих планшетах для попередньої інкубації протягом 0 і 30 хв. Мікосоми печінки людини (Xenotech LLC) додають тільки в планшет "30-хвилинна попередня інкубація", і обидва планшети потім інкубують протягом 30 хвилин при 37°C у водяній бані зі струшуванням. Після попередньої інкубації мікосоми додають до планшета "0-хвилинна попередня інкубація", і придатні маркерні субстрати (у 0,5 % ДМСО) додають до обох планшетів. Планшети потім поміщують назад у водяну баню для додаткової інкубації.

Усього оцінюють шість різних концентрацій тестованої сполуки (від 1,6 до 50 мкМ). Реакції зупиняють 100 мкл ацетонітрилу, що містить карбамазепін як аналітичний внутрішній стандарт.

Зразки центрифугують і надосадкові фракції аналізують за допомогою LC-MS/MS. Для кожної ізоформи показання приладу (співвідношення висоти піка з внутрішнім стандартом) прив'язують до таких для контролів у вигляді ДМСО (що прийняті за 100 %) з метою визначення відсотка зниження метаболізму маркера. Будують графіки відсотка інгібування метаболізму маркера і Log [концентрація тестованої сполуки] з використанням програмного забезпечення Graphpad Prism. Дані апроксимують сигмоїдальною моделлю дозозалежного ефекту з метою визначення IC₅₀.

4. Дослідження in vivo

Активність сполук за даним винаходом in vivo може бути продемонстрована на наступних моделях ефективності лікування запалення in vivo.

4.1. Запальна хвороба кишечника (миші).

Модель хронічного індукованого DSS запального захворювання кишечника (IBD) на мишах являє собою добре валідовану модель хвороби для запального захворювання кишечника (Wirtz S. et al., 2007 Nature Protocols 2, 541-546; Sina C. et al., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522).

Для того, щоб викликати хронічний коліт, самкам мишей лінії BALB/c забезпечують раціон з 4 % декстраном сульфату натрію (DSS), розчиненим у питній воді, протягом 4 діб, з наступним раціоном зі звичайною питною водою протягом 3 діб. Зазначений цикл повторюють три рази. Зазначений протокол дозволяє викликати сильний коліт без високих показників смертності. Тварин розділяють на кілька груп:

- a. інтактні (вода; тільки введення середовища, n=10),
- b. ті, що захворіли (DSS; тільки введення середовища, n=10),
- c. сульфасалазин, застосовуваний як еталон (DSS; 20 мг/кг/доба, перорально, n=10), і
- d. тестована сполука (DSS; 1, 3, 10, 30 мг/кг/доба, перорально, n=10).

Клінічні параметри вимірюють кожну другу добу. Індекс активності хвороби (DAI) являє собою композитну оцінку, що комбінує індивідуальний бал втрати маси тіла, консистенцію випорожнення і кровотечу з прямої кишки. Мишей умертвляють на 20 добу експерименту відповідно до протоколу, уведеного Sina et al. (2009). Під час умертвіння повністю видаляють товсту кишку і промивають її стерильним PBS. Сегменти дистальних відділів товстої кишки висікають для гістологічного аналізу, експресії гена і вимірювання вмісту білка.

4.2. Колаген-індукований артрит (миші).

Модель колаген-індукованого артриту (CIA) на мишах являє собою золотий стандарт моделі ревматоїдного артриту (Brand, et al., 2007 Nature Protocols 2, 1269-1275, Lin et al., 2007 Br J Pharmacol 1, 829-831). Самцям мишей DBA1//J уводять розчин колагену II (повний ад'ювант Фрейнда). Імунну реакцію стимулюють другою ін'єкцією (неповний ад'ювант Фрейнда) через 21 добу. На 31 добу артрит оцінюють по бальній шкалі відповідно до методу Khachigian et al. (Khachigian et al., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516), і тварин рандомізують для досягнення середнього клінічного бала 2 на групу. Тварин розділяють на кілька груп: інтактні (без лікування, n=5), ті, що занедужали (тільки введення середовища, n=10), Enbrel[®] як еталон (10 мг/кг, 3 рази на тиждень, внутрішньочеревно, n=10) і тестована сполука (3, 10 або 30 мг/кг/доба, перорально, n=10). Терапевтичне введення продовжується з 31 по 46 добу, і артрит щодня оцінюють по бальній шкалі. Мишей умертвляють на 46 добу, одержують рентгенограми задніх лап кожної тварини окремо, і ступінь важкості ерозії кістки класифікують за радіологічною шкалою Ларсена (Salvemini et al., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921).

4.3. Модель тютюнового диму (миші)

Щоденна експозиція самок інбредних мишей лінії C57BL/6J тютюновому диму (TS) протягом 11 діб підряд приводить до легеневого запалення, на що вказує збільшення загальної кількості клітин, що виявляються при бронхоальвеолярному лаважі (BAL) через 24 год. після останньої експозиції, порівняно з групою, що піддавалася аналогічній експозиції повітрям. Час експозиції TS збільшують із початкових 25 хвилин на початку дослідження (1 доба) до максимуму — 45 хвилин на 3 добу і до 11 діб. Тварин розділяють на кілька груп: інтактні (без лікування, n=5), ті, що занедужали (тільки введення середовища, n=10), рофлуміласт як еталон (5 мг/кг/доба, перорально, n=10) і тестована сполука (10 або 30 мг/кг/двічі на добу, перорально, n=10). Після закінчення 11 діб підраховують кількість макрофагів, епітеліальних клітин, нейтрофілів і лімфоцитів у BAL. BAL додатково аналізують на експресію гена і вміст білка. Легеневу тканину висікають для гістологічного аналізу, експресії гена і вимірювання вмісту білка.

Фахівцям у даній галузі техніки варто розуміти, що попередні описи є типовими і пояснювальними по природі і призначені для ілюстрації даного винаходу і його переважних варіантів здійснення. За допомогою проведення стандартних експериментальних робіт фахівець зможе визначити очевидні модифікації і різні варіанти, які можуть бути здійснені без виходу за межі суті даного винаходу. Усі такі модифікації, що підпадають під об'єм прикладеної

формули винаходу, підлягають включенню у формулу винаходу. Таким чином, передбачається, що даний винахід визначається не представленим вище описом, а наступною формулою винаходу і її еквівалентів.

Усі публікації, включаючи без обмеження патенти і заявки на видачу патентів, процитовані в даному описі, включені в даний документ за допомогою посилання, як якщо б кожна окрема публікація була конкретно й індивідуально зазначена як така, що підлягає включенню в даний документ за допомогою посилання.

Варто розуміти, що фактори, такі, як здатність різних сполук до різного проникнення в клітину, можуть робити внесок у розбіжності між активністю сполук у біохімічних тестах *in vitro* і в тестах на клітинах.

Щонайменше, деякі з хімічних назв сполуки згідно із даним винаходом, отримані і представлені в даному описі, могли бути привласнені автоматично за допомогою використання комерційно доступного програмного забезпечення для присвоєння хімічної назви і не були незалежно від цього верифіковані. Типові програми, які виконують цю функцію, містять у собі утиліту для присвоєння імен Lexichem, яка продається Open Eye Software, Inc., і утиліту Autonom Software, яка продається MDL, Inc. У тих випадках, коли зазначена хімічна назва і представлена структура розрізняються, представлена структура буде мати переважну силу.

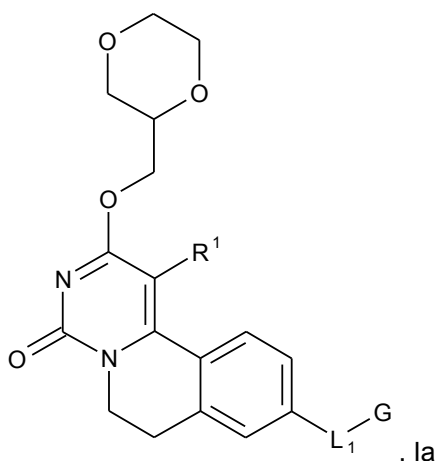
Хімічні структури, представлені в даному документі, одержували з використанням або ChemDraw®, або ISIS®/DRAW. Будь-яка вільна валентність на атомі вуглецю, кисню або азоту в структурах, представлених у даному документі, вказує на наявність атома водню. Якщо в структурі міститься хіральний центр, але конкретна стерехімія хірального центра не представлена, то зазначеною структурою охоплюються обидва енантіомери, асоційовані з хіральною структурою.

ПОСИЛАЛЬНИЙ МАТЕРІАЛ

- Wittenberger et al., 2001 J Mol Biol, 307, 799-813
 Yousefi S et al., 2001 J Leukoc Biol, 69, 1045-52
 Wang et al., 2006 The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 34457-34464
 Venkataraman et al., 2005, Immunology Letters, 101, 144-153
 WO 2007/027661 A2
 Berry et al., 2010, Nature, 466, 973-979
 Bouchard et al., 2007, Glia, 55:790-800
 Bundgard, H., 1985 Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
 Part 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 2006 Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition
 Young Kim et al., 2007 Bioorganic & Medicinal Chemistry 15, 2667-2679
 Le Pouls et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489
 Brown et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319
 Stoddart et al., 2008, Pharmacological Reviews, 60, 405-417
 Wirtz S. et al., 2007 Nature Protocols 2, 541-546
 Sina C. et al., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522
 Brand, et al., 2007 Nature Protocols 2, 1269-1275
 Lin et al., 2007 Br J Pharmacol 1, 862-872
 Khachigian et al., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516
 Salvemini et al., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921
 Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129
 Nagasaki et al., 2012, FEBS Letters, 586, 368-372.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука відповідно до формули Ia:



де

R^1 являє собою H, Me або галоген;

5 L_1 відсутній або являє собою -O-, -S- або -NR^{4a}-;

G являє собою

R^2 ,

-W-L₂-R² або

-W-L₃-R³;

10 W являє собою C₁₋₄алкілен, C₂₋₄алкенілен, що містить один подвійний зв'язок, або C₂₋₄алкінілен, що містить один потрійний зв'язок;

L₂ відсутній або являє собою -O-;

R² являє собою

-H,

15 - C₁₋₈алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з

ОН,

галогену,

CN,

C₁₋₆алкокси,

20 C₃₋₇циклоалкілу,

4-6-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O,

5-6-членного гетероарилу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, і

25 фенілу,

- C₄₋₇циклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок,

- 5-7-членний гетероциклоалкеніл, що містить один подвійний зв'язок і від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

30 - C₃₋₇циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома незалежно вибраними R⁵-групами,

- 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до двох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁵-групами,

- 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R⁶-групами, або

35 - C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁶-групами;

L₃ являє собою -NR^{4b}-;

R³ являє собою

- C₁₋₄алкіл, заміщений

40 C₆₋₁₀арилом, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷-групами, або

5-10-членним гетероарилом, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними R⁷-групами,

- 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷-групами, або

45 - C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений однією або декількома незалежно вибраними R⁷-групами;

- кожен R^{4a} і R^{4b} незалежно вибирають з H, C₁₋₄алкілу і C₃₋₇циклоалкілу;

R^5 являє собою оксо або R^6 ;

R^6 являє собою

-OH,

- галоген,

5 - $-\text{NO}_2$,

- C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з галогену і OH,

- C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з галогену і OH,

10 - C_{3-7} циклоалкіл,

- $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$,

- $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

- $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

- CN,

15 - феніл,

- O-феніл,

- 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або

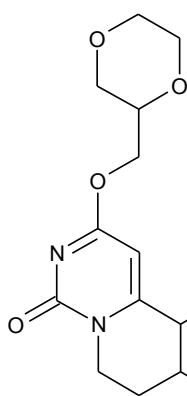
- 5-6-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, необов'язково заміщений одним або декількома незалежно вибраними C_{1-4} алкілами, C_{1-4} алкокси, CN, галогенами і $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$;

20 R^7 являє собою C_{1-4} алкіл або галоген; і

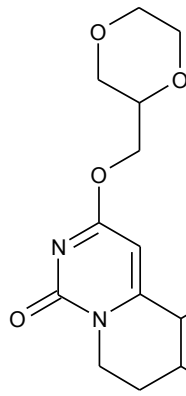
кожну з R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибирають з H і C_{1-4} алкілу, або фармацевтично прийнятна сіль або сольват або сольват фармацевтично прийнятної солі.

25 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R^1 являє собою H.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука відповідає формулі IIa або IIIa:



$-\text{L}_1-\text{R}^2$ IIa або



$-\text{L}_1-\text{W}-\text{L}_2-\text{R}^2$, IIIa

де значення L_1 , W, L_2 і R^2 описані в п. 1.

30 4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука відповідає формулі IIa, і L_1 відсутній.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука відповідає формулі IIIa, і L_1 відсутній або являє собою -O-; W являє собою C_{1-4} алкілен або C_{2-4} алкенілен, що містить один подвійний зв'язок.

35 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука відповідає формулі IIIa, і L_1 відсутній; W являє собою C_{2-4} алкінілен, що містить один потрійний зв'язок; і значення L_2 і R^2 описані в п. 1.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 5 або 6, де L_2 відсутній.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука відповідає формулі IIIa, де L_1 і L_2 відсутні, W являє собою $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ або $-\text{C}\equiv\text{C}-$, і значення R^2 описано в п. 1.

40 9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 3-8, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, необов'язково заміщений однією-трьома незалежно вибраними R^6 -групами.

45 10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 9, де R^6 вибирають із OH, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами, C_{1-6} алкокси, -CN, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, і фенілу.

11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 3-8, де R^2 являє собою C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з OH, галогену, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, що містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з S і O, 5-6-членного гетероарилу, що містить від

5 одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, і фенілу.

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 3-8, де R^2 являє собою C_{3-7} циклоалкіл.

13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполуку вибирають із:

- 9-алілокси-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 10 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
- 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
- 4-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
- 15 [2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-ілоксі]ацетонітрилу,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(оксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(піридин-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 9-(3,5-дихлорфеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 9-бензофуран-2-іл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 20 2-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]індол-1-карбонової кислоти складного трет-бутилового ефіру,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-індол-2-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 25 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метил-3Н-імідазол-4-ілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 9-(5-трет-бутил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 30 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]піридин-2-карбонової кислоти метиламіду,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-пент-1-иніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піридин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піразин-2-ілетил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 35 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-індол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-індазол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 40 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензаміду,
- 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-2-фторбензаміду,
- N-{3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]феніл}ацетаміду,
- 45 9-циклопропілетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-гідроксициклопентилетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-5-іл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 9-циклогекс-1-еніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 50 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-метилпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-2-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипроп-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]пент-4-иннітрилу,
- 55 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипроп-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксифенілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-3-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
- 4-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-N-метилбензаміду,
- 60

- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2-хлорфеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибут-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 5 а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-метил-1Н-піразол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 10 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-морфолін-4-ілфеніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-4-
 фторбензаміду,
 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-5-
 фторбензаміду,
 15 9-(3,3-диметилбут-1-иніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піридин-4-ілетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилізоксазол-5-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 20 4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-
 ону,
 25 5-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]піридин-2-
 карбонітрилу,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-
 ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 30 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 4-ону,
 9-(2,3-диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(3-хлор-2-метоксипіридин-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 35 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метилпіридин-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 3-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-
 іл]ізонікотинонітрилу,
 9-(2,5-диметоксифеніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-5'-іл)-6,7-
 40 дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-
 ону,
 4-[2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]-
 45 нікотинонітрилу,
 9-трет-бутоксиметил-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 50 4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-фенілоксазол-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 4-ону,
 9-(5-трет-бутилоксазол-2-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 55 9-(5-циклопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-
 дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-етил[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 60 а]ізохінолін-4-ону,

- 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопентилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклогексилетиніл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 5 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилбут-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-гекс-1-иніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-[3-(бензилметиламіно)проп-1-иніл]-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-5-метилгекс-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 10 а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибут-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопропіл-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипент-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпент-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 15 а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипент-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-фенілбут-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 20 9-(3-бензиламінопроп-1-иніл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[(фуран-2-ілметил)аміно]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 25 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1Н-піразол-4-іл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(5-метилфуран-2-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксигекс-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 30 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(1-пропіл-1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-[2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
 35 2-[2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піримідо[6,1-а]ізохінолін-9-іл]бензонітрилу,
 9-(5-циклопропіл[1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 40 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-етиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-піримідин-2-илетиніл-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопроп-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпроп-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 45 а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопентилоксиметил-2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопропілетиніл-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 50 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилбут-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-імідазол-1-ілпроп-1-иніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2-циклопропілетил)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 55 а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-піридин-3-ілпропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 60 9-алілокси-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,

- 9-алілокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-{3-[(піридин-3-ілметил)аміно]проп-1-ініл}-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 5 а]ізохінолін-4-ону,
 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-пентил-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопропілетиніл-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2-циклопропілетил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-
 ону,
 10 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метилоксетан-3-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 9-(2,2-диметилбутиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 15 4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етилгексиламіно)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-метоксіетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 20 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-етоксіетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопропілметокси-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-
 ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-фторетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-метоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 25 а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-етоксіетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[3-(2-фторетокси)проп-1-ініл]-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 30 9-(2,2-диметилпропоксиметил)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклогексилоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-
 ону,
 9-циклопропілметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 35 а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 9-(4,4-диметилпентилокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 40 4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 9-(3-циклопропілпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-
 4-ону,
 45 9-циклогексиламіно-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 9-циклопентилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 50 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-феніламінопропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-
 ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідроксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
 55 9-(циклогексилметиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 9-(циклогексилметиламіно)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 а]ізохінолін-4-ону,
 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[(тетрагідропіран-4-ілметил)аміно]-6,7-дигідропіримідо[6,1-
 60 а]ізохінолін-4-ону,

- 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-етил-3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідрокси-3-метилбутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
5 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-гідроксипентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
9-(2,2-диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
10 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокси-4-метилпентил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(тетрагідропіран-4-ілметоксиметил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-([1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-метокси-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
15 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(оксетан-3-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
9-(3-циклопропілпропокси)-2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
20 2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[2-(1-гідроксициклопентил)етил]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-гідрокситетрагідропіран-4-ілетиніл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(3-метоксипропіл)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
25 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-[2-(1-гідроксициклопентил)етил]-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-пропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
30 2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-пропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону,
2-((R)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(2-ізопропоксиетокси)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону і
2-((S)-1-[1,4]діоксан-2-ілметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигідропіримідо[6,1-а]ізохінолін-4-ону.
14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за
35 будь-яким із пп. 1-13 і фармацевтично прийнятний носій.
15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка містить додатковий терапевтичний засіб.
16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-13 або фармацевтична композиція за п. 14 або 15 для використання як лікарського засобу.
17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-13 або фармацевтична
40 композиція за п. 14 або 15 для використання при лікуванні або профілактиці запальних станів.
18. Спосіб лікування або профілактики запальних станів, який включає введення профілактично або терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-13 або композиції за п. 14 або 15.
19. Спосіб за п. 18, де сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-13
45 вводять у поєднанні з додатковим терапевтичним засобом.
20. Застосування за п. 17 або спосіб за п. 18, де запальний стан являє собою ревматоїдний артрит, васкуліт, хронічну обструктивну хворобу легень, бронхіальну астму, ідіопатичний легеневий фіброз, псоріаз, хворобу Крона і/або виразковий коліт.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601