



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:
20.12.2012 12812237.1

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:
13.09.2017 Europejski Biuletyn Patentowy 2017/37
EP 2794604 B1

(13) **T3**
(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) Tytuł wynalazku:

Nowe dihydropiryimidynoizochinolinony i zawierające je kompozycje farmaceutyczne do leczenia zaburzeń zapalnych

(30) Pierwszeństwo:
22.12.2011 US 201161578979 P

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
29.10.2014 w Europejskim Biuletynie Patentowym nr 2014/44

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:
29.12.2017 Wiadomości Urzędu Patentowego 2017/12

(73) Uprawniony z patentu:
Galapagos NV, Mechelen, BE

(72) Twórca(y) wynalazku:
FRÉDÉRIC GILBERT LABÉGUÈRE, Romainville, FR
GREGORY JOHN ROBERT NEWSOME, Romainville, FR
LUKE JONATHAN ALVEY, Romainville, FR
LAURENT RAYMOND MAURICE SANIÈRE, Romainville, FR
STEPHEN ROBERT FLETCHER, Bishops Stortford, GB

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Mariola Ratuszyńska
SULIMA GRABOWSKA SIERZPUTOWSKA
BIURO PATENTÓW I ZNAKÓW TOWAROWYCH SP.J.
skr. poczt.6
00-956 Warszawa 10

PL/EP 2794604 T3

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

Opis**ZAKRES WYNAŁAZKU**

[0001] Niniejszy wynalazek dotyczy nowych związków, które antagonizują GPR84, receptor sprzężony z białkiem G, który uczestniczy w stanach zapalnych.

[0002] Niniejszy wynalazek dostarcza również sposoby wytwarzania tych nowych związków, kompozycji farmaceutycznych zawierających te związki i sposoby zapobiegania i/lub leczenia stanów zapalnych (przykładowo chorób zapalnych jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, chorób płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych przez podawanie związku według wynalazku.

TŁO WYNAŁAZKU

[0003] Ostatnio GPR84 wyizolowano i scharakteryzowano z ludzkich komórek B (Wittenberger i in., 2001, J Mol Biol, 307, 799-813) jako wynik strategii poszukiwania danych dotyczących ekspresji znacznika sekwencji, a także z użyciem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą ze zdegenerowanym starterem (RT-PCR), mającej na celu zidentyfikowanie nowych receptorów chemokiny ekspresjonowanych w neutrofilach (Yousefi S i in. 2001 J Leukoc Biol;69, 1045-52).

[0004] GPR84 (znany także jako EX33) pozostawał sierocym GPCR aż do identyfikacji średniołańcuchowych FFA o długości łańcucha węglowego 9-14 jako ligandów dla tego receptora (Wang i in. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64). Opisano, że GPR84 jest aktywowany kwasem kaprynowym (C10:0), kwasem undekanowym (C11:0) i kwasem laurynowym (C12:0) o stężeniach odpowiednio 5 μ M, 9 μ M i 11 μ M. Opisano również dwie małe cząsteczki mające pewną aktywność agonisty GPR84: 3,3'-diindolilometan (DIM) (Wang i in. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64) i embelin (WO 2007/027661).

[0005] Wykazano, że ekspresja genu GPR84 polega na ekspresjonowaniu co najmniej w komórkach odpornościowych, chociaż nie ograniczając się do leukocytów polimorfonuklearnych (PMN), neutrofilii, monocytów, limfocytów T, limfocytów B. (Wang i in., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464, Yousefi i in., 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69, 1045-1052, Venkataraman i Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153, WO2007/027661 A2). W neutrofilach i eozynofilach odnotowano wyższe poziomy GPR84 niż w limfocytach T i limfocytach B. Ekspresję GPR84 wykazano w tkankach, które mogą odgrywać rolę w propagacji odpowiedzi zapalnej, takich jak płuca, śledziona, szpik kostny.

[0006] Przykładowo w niedawnym przeglądzie Du Bois odnotował aktualny stan terapii chorób śródmiąższowych płuc, takich jak idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). Istnieje niemal 300 różnych szkodliwych lub zapalnych przyczyn śródmiąższowej choroby płuc, które mogą powodować rozproszone bliznowacenie płuc, a początkowe stadia patologii IPF mogą najprawdopodobniej wiązać się z zapaleniem (Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129) i korzystne można stosować terapie skojarzone obejmujące leczenie przeciwzapalne.

[0007] Ekspresja GPR84 była wysoce uregulowana w monocytach/makrofagach po stymulacji LPS (Wang i in., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464).

[0008] Myszy knock-out GPR84 (KO) są żywotne i nierozróżnialne od kontroli typu dziki z tego samego miotu (Venkataraman i Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Prolifерacja limfocytów T i B w odpowiedzi na różne mitogeny jest uważana za normalną u myszy z niedoborem GPR84 (Venkataraman i Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Limfocyty T zróżnicowane limfocytami T pomocniczymi 2 (Th2) z GPR84 KO wydzielają większe ilości IL4, IL5, IL13, 3 głównych cytokin Th2, w porównaniu z kontrolami

typu dzikiego z tego samego miotu. W przeciwieństwie do tego wytwarzanie cytokiny Th1, INF γ , było podobne w limfocytach T zróżnicowanych Th1 z GPR84 KO i tego samego miotu typu dzikiego (Venkataraman i Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153).

[0009] Ponadto, dawka kwasu, kwasu undekanowego i kwasu laurynowego zależnie od tego zwiększała wydzielanie podjednostki interleukiny-12 p40 (IL-12 p40) z RAW264,7 mysich komórek typu makrofagów stymulowanych LPS. Prozapalna cytokina IL-12 odgrywa kluczową rolę w promowaniu odporności pośredniczonej komórkami dla wyeliminowania patogenów przez wywoływanie i utrzymywanie odpowiedzi limfocytów T pomocniczych 1 (Th1) i hamowanie odpowiedzi limfocytów T pomocniczych 2 (Th2). Średniołańcuchowe FFA, przez ich bezpośrednie działanie na GPR84, mogą wpływać na równowagę Th1/Th2.

[0010] Berry i in. zidentyfikowali 393-genowe transkrypcyjne oznaczenie pełnej krwi dla aktywnej gruźlicy (TB) (Berry i in., 2010, Nature, 466, 973-979). GPR84 był częścią tego 393-genowego transkrypcyjnego oznaczenia pełnej krwi dla aktywnej TB, co wskazywało na potencjalną rolę GPR84 w chorobach zakaźnych.

[0011] Ekspresja GPR84 została również opisana w mikrogleju, podstawowych komórkach efektorowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia mielomonocytozowego (Bouchard i in., 2007, Glia, 55: 790-800). Jak zaobserwowano w obwodowych komórkach odpornościowych, ekspresja GPR84 w mikrogleju była wysoce indukowalna w stanach zapalnych, tak jak w przypadku leczenia z użyciem TNF α i IL1, a zwłaszcza endotoksemii i eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia (EAE), co sugeruje rolę w procesach neurozapalnych. Wyniki te sugerują, że GPR84 byłby regulowany do wyższych poziomów w OUN nie tylko w czasie endotoksemii i stwardnienia rozsianego, ale także we wszystkich stanach neurologicznych, w których wytwarzane są prozapalne cytokiny TNF α lub IL1b, w tym uszkodzeniu mózgu, zakażeniu, chorobie Alzheimera (AD) chorobie Parkinsona (PD).

[0012] Ekspresję GPR84 obserwowano również w adipocytach i wykazano, że zwiększa się ona w wyniku bodźców zapalnych (Nagasaki i in., 2012). Wyniki sugerują, że GPR84 pojawia się w adipocytach w odpowiedzi na TNF α z przenikania makrofagów i zaostrza szkodliwą zależność między nadwagą a cukrzycą, a zatem zahamowanie aktywności GPR84 może być korzystne w leczeniu chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych.

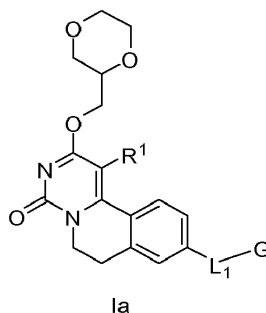
[0013] Tak więc, niniejszy wynalazek dostarcza nowe związki, sposoby ich wytwarzania i ich zastosowanie w wytwarzaniu leku do leczenia stanów zapalnych (przykładowo choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, choroby płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.

STRESZCZENIE WYNALAZKU

[0014] Niniejszy wynalazek dotyczy nowych związków dihydropirymidynoizocholinonu, które antagonizują GPR84 i które są potencjalnie przydatne do leczenia stanów zapalnych (przykładowo choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, choroby płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.

[0015] Niniejszy wynalazek dostarcza również sposoby wytwarzania tych związków, kompozycji farmaceutycznych zawierających te związki i sposoby leczenia stanów zapalnych (przykładowo choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, choroby płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.

[0016] Odpowiednio, w pierwszym aspekcie wynalazku, ujawniono związek według wynalazku o Wzorze Ia:



w którym

R^1 oznacza H, Me lub atom fluorowca;

5 L_1 jest nieobecny lub oznacza -O-, -S- lub -NR^{4a}-;

G oznacza

R^2 ,

-W-L₂-R², lub

-W-L₃-R³;

10 W oznacza C₁₋₄ alkilen, C₂₋₄ alkenylen mający jedno podwójne wiązanie lub C₂₋₄ alkinylen mający jedno potrójne wiązanie;

L_2 jest nieobecny lub oznacza -O-;

R^2 oznacza

- H,

15 - C₁₋₈ alkil, ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród

◦ OH,

◦ atomu fluorowca,

◦ CN,

20 ◦ C₁₋₆ alkoksylu,

◦ C₃₋₇ cykloalkilu,

◦ 4-6 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O,

◦ 5-6 członowego heteroarylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, i

◦ fenylu,

- C₄₋₇ cykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie,

- 5-7 członowy heterocykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie i jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S,

30 - C₃₋₇ cykloalkil ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁵,

- 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, ewentualnie podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R⁵,

35 - 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R⁶, lub

- C₆₋₁₀ aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁶;

40 L_3 oznacza -NR^{4b}-;

R^3 oznacza

- C₁₋₄ alkil podstawiony

◦ C₆₋₁₀ arylen ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷, lub

- 5-10 członowym heteroarylem zawierającym jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 ,
 - 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , lub
 - C_{6-10} aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 ;
 - każdy z R^{4a} i R^{4b} jest niezależnie wybrany spośród H, C_{1-4} alkilu i C_{3-7} cykloalkilu;
 - R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 ;
 - R^6 oznacza
 - OH,
 - atom fluorowca,
 - $-NO_2$,
 - C_{1-6} alkil ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,
 - C_{1-6} alkoksyl ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,
 - C_{3-7} cykloalkil,
 - $-C(=O)OR^8$,
 - $-C(=O)NR^9R^{10}$,
 - $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkil,
 - CN,
 - fenyl,
 - O-fenyl,
 - 4-7 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S, lub
 - 5-6 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S; ewentualnie podstawiony jednym lub większą liczbą niezależnie wybranych C_{1-4} alkili, C_{1-4} alkoksyli, CN, atomów fluorowca i $-C(=O)OR^{11}$;
 - R^7 oznacza C_{1-4} alkil lub atom fluorowca, i
 - każdy z R^8 , R^9 , R^{10} i R^{11} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu.
- [0017]** W kolejnym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza kompozycje farmaceutyczne zawierające związek według wynalazku i farmaceutyczny nośnik, zaróbkę lub rozcieńczalnik. Co więcej, związek według niniejszego wynalazku przydatny w kompozycjach farmaceutycznych i sposobach leczenia, jest farmaceutycznie dopuszczalny jak go wytworzono i użyto. W tym aspekcie wynalazku, kompozycja farmaceutyczna może dodatkowo obejmować dalsze składniki czynne odpowiednie do stosowania w połączeniu ze związkiem według wynalazku.
- [0018]** W innym aspekcie wynalazku, ten wynalazek dostarcza nowe związki według wynalazku do stosowania w terapii.
- [0019]** W dalszym aspekcie wynalazku, ten wynalazek dostarcza sposób leczenia ssaka podatnego na lub dotkniętego stanem spośród tych tu wskazanych, a szczególnie, takim stanem, który może być związany z nieprawidłową aktywnością GPR84 i/lub nieprawidłową ekspresją GPR84 i/lub nieprawidłową dystrybucją GPR84, przykładowo stanami zapalnymi (przykładowo chorobą zapalną jelit (IBD), reumatoidalnym zapaleniem stawów, zapaleniem naczyń, chorobami płuc (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) i chorobami śródmiąższowymi płuc (np. idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF))), stanami neurozapalnymi, chorobami zakaźnymi, chorobami autoimmunologicznymi, chorobami endokrynologicznymi i/lub metabolicznymi, i/lub chorobami związanymi z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych, który to sposób obejmuje podawanie terapeutycznie skutecznej

ilości związku według wynalazku lub jednej lub większej liczby kompozycji farmaceutycznych tu opisanych.

5 **[0020]** W kolejnym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku do stosowania w leczeniu lub zapobieganiu stanu wybranego spośród tych wskazanych poniżej, szczególnie takich stanów, które mogą być związane nieprawidłową aktywnością GPR84 i/lub nieprawidłową ekspresją GPR84 i/lub nieprawidłową dystrybucją GPR84, takimi jak stany zapalne (przykładowo choroba zapalna jelit (IBD), reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie naczyń, choroba płuc (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) i choroby śródmiąższowe płuc (np. idiopatyczne włóknienie płuc (IPF))), stany neurozapalne, 10 choroby zakaźne, choroby autoimmunologiczne, choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne, i/lub choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.

[0021] W dodatkowych aspektach, ten wynalazek dostarcza sposoby syntetyzowania związku według wynalazku, z reprezentatywnymi protokołami do syntezy i ujawnionymi tu 15 drogami.

[0022] Odpowiednio, głównym celem niniejszego wynalazku jest dostarczenie związku według wynalazku, który może modyfikować aktywność GPR84, a zatem zapobiegać lub leczyć dowolne stany, które mogą być przyczynowo z nią związane.

[0023] Kolejnym celem niniejszego wynalazku jest dostarczenie związku według wynalazku, który może leczyć lub łagodzić stany lub choroby lub ich objawy, takie jak stany 20 zapalne (przykładowo choroba zapalna jelit (IBD), reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie naczyń, choroba płuc (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) i choroby śródmiąższowe płuc (np. idiopatyczne włóknienie płuc (IPF))), stany neurozapalne, choroby zakaźne, choroby autoimmunologiczne, choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne, i/lub choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych, które mogą 25 być przyczynowo związane z aktywnością i/lub ekspresją i/lub dystrybucją GPR84.

[0024] Jeszcze dalszym celem tego wynalazku jest dostarczenie kompozycji farmaceutycznych, które można stosować w leczeniu lub zapobieganiu różnym stanom chorobowym, w tym chorobom związanym z nieprawidłową aktywnością GPR84 i/lub nieprawidłową ekspresją GPR84 i/lub nieprawidłową dystrybucją GPR84, takim jak stany zapalne (przykła- 30 dowo choroba zapalna jelit (IBD), reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie naczyń, choroba płuc (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) i choroby śródmiąższowe płuc (np. idiopatyczne włóknienie płuc (IPF))), stany neurozapalne, choroby zakaźne, choroby autoimmunologiczne, choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne, i/lub choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.

35 **[0025]** Inne cele i korzyści staną się jasne dla specjalistów w tej dziedzinie po uwzględnieniu następującego szczegółowego opisu.

SZCZEGÓŁOWY OPIS WYNALAZKU

Definicje

40 **[0026]** Poniższe określenia w zamierzeniu mają znaczenia podane tu poniżej i są pomocne w zrozumieniu opisu i zamierzonego zakresu niniejszego wynalazku.

[0027] Podczas opisywania wynalazku, który może obejmować związki, kompozycje farmaceutyczne zawierające takie związki i sposoby zastosowania takich związków i kompozycji, poniższe określenia, jeśli występują, mają następujące znaczenia o ile nie wskazano 45 inaczej. Należy również rozumieć, że opisane tu dowolne z ugrupowań zdefiniowanych poniżej mogą być podstawione różnymi podstawnikami i że odpowiednie definicje mają obejmować takie podstawione ugrupowania w swoim zakresie, jak to przedstawiono poniżej. O ile nie zaznaczono inaczej, określenie „podstawiony” ma zostać zdefiniowane w sposób przedstawiony poniżej. Powinno być dodatkowo zrozumiałe, że określenia „grupy” i „rodniki” mogą być rozważane zamiennie w przypadku ich stosowania.

50 **[0028]** Odniesienia do liczby pojedynczej mogą być tu stosowane w celu odwołania do jednego lub do większej niż jeden liczby (tj. co najmniej jednego) obiektów gramatycznych, których dane określenie dotyczy. Jako przykład, „analog” oznacza jeden analog lub większą

niż jeden liczbę analogów.

[0029] „Alkil” oznacza prosty lub rozgałęziony alifatyczny węglowodór mający określoną liczbę atomów węgla. Konkretnie grupy alkilowe mają 1 do 6 atomów węgla lub 1 do 4 atomów węgla. Rozgałęziony oznacza, że jedna lub większa liczba grup alkilowych, takich jak metyl, etyl lub propyl jest przyłączona do liniowego łańcucha alkilowego. Konkretnie grupy alkilowe stanowią metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, n-heksyl i 1,2-dimetylobutyl. Konkretnie grupy alkilowe mają pomiędzy 1 a 4 atomy węgla.

[0030] „Alkilen” odnosi się do dwuwartościowych grup stanowiących rodnik alkanowy mających określoną liczbę atomów węgla, w szczególności 1 do 6 atomów węgla, a zwłaszcza 1 do 4 atomów węgla, które mogą być prostolańcuchowe lub rozgałęzione. Określenie to ilustrują grupy, takie jak metylen ($-\text{CH}_2-$), etylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), izomery propylenu (np., $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ i $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) i tym podobne.

[0031] „Alkenylen” odnosi się do dwuwartościowych grup stanowiących rodnik alkenowy mających określoną liczbę atomów węgla i określoną liczbę podwójnych wiązań, w szczególności 2 do 6 atomów węgla, a zwłaszcza 2 do 4 atomów węgla, które mogą być prostolańcuchowe lub rozgałęzione. Określenie to ilustrują grupy, takie jak $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ i $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$.

[0032] „Alkinylen” odnosi się do dwuwartościowych grup stanowiących rodnik alkinowy mających określoną liczbę atomów węgla i określoną liczbę potrójnych wiązań, w szczególności 2 do 6 atomów węgla, a zwłaszcza 2 do 4 atomów węgla, które mogą być prostolańcuchowe lub rozgałęzione. Określenie to ilustrują grupy, takie jak $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ i $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$.

[0033] „Alkoksył” odnosi się do grupy O-alkilowej, gdzie grupa alkilowa ma określoną liczbę atomów węgla. W szczególności określenie to odnosi się do grupy $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkilowej. Konkretnie grupy alkoksylowe stanowią metoksyl, etoksyl, n-propoksyl, izopropoksyl, n-butoksyl, tert-butoksyl, sec-butoksyl, n-pentoksyl, n-heksoksyl i 1,2-dimetylobutoksyl. Konkretnie grupy alkoksylowe stanowią niższe alkoksyle, tj. z pomiędzy 1 i 6 atomami węgla. Kolejne konkretne grupy alkoksylowe mają pomiędzy 1 i 4 atomy węgla.

[0034] „Grupa aminowa odnosi się do rodnika $-\text{NH}_2$.

[0035] „Arył” odnosi się jednowartościowej aromatycznej grupy węglowodorowej powstałej przez usunięcie jednego atomu wodoru przy pojedynczym atomie węgla macierzystego aromatycznego układu pierścieniowego. W szczególności aryl odnosi się do aromatycznej struktury pierścieniowej, monocyklicznej lub policyklicznej, która obejmuje określoną liczbę atomów pierścienia. Konkretnie grupy aryłowe mają od 6 do 10 członów pierścienia. Gdy grupa aryłowa oznacza monocykliczny układ pierścieniowy, korzystnie zawiera ona 6 atomów węgla. W szczególności grupy aryłowe obejmują fenyl, naftyl, indenyl i tetrahydro-naftyl.

[0036] „Karboksyl” odnosi się do rodnika $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

[0037] „Cykloalkil” odnosi się do cyklicznych niearomatycznych grup hydrokarbylowych mających określoną liczbę atomów węgla. Konkretnie grupy cykloalkilowe mają od 3 do 7 atomów węgla. Takie grupy cykloalkilowe obejmują, przykładowo, struktury o pojedynczym pierścieniu, takie jak cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl i cykloheptyl.

[0038] „Grupa cyjanowa” odnosi się do rodnika $-\text{CN}$.

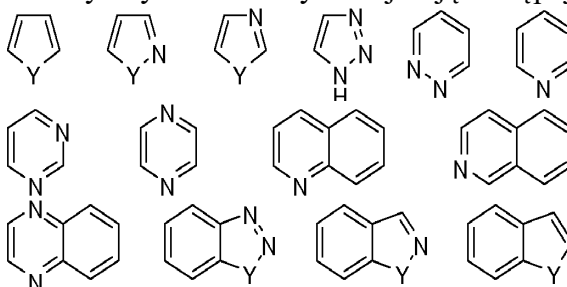
[0039] „Atom fluorowca” lub „fluorowiec” odnosi się do atomów fluoru (F), chloru (Cl), bromu (Br) i jodu (I). Szczególnymi grupami fluorowcowymi są atom fluoru lub atom chloru.

[0040] „Hetero” gdy jest stosowane do opisanie związku lub grupy obecnej w związku oznacza, że jeden lub większą liczbę atomów węgla w związku lub grupie zastąpiono heteroatomem w postaci atomu azotu, tlenu lub siarki. Hetero można stosować do dowolnych opisanych powyżej grup hydrokarbylowych, takich jak alkil, np. heteroalkil, cykloalkil, np. heterocykloalkil, aryl, np. heteroaryl i tym podobnych mających od 1 do 5, a w szczególności

od 1 do 3 heteroatomów.

[0041] „Heteroaryl” oznacza aromatyczną strukturę pierścieniową, monocykliczną lub policykliczną, która zawiera jeden lub większą liczbę heteroatomów i określoną liczbę członów pierścienia. Konkretnie grupy heteroarylowe mają 5 do 10 członów pierścienia lub 5 do 6 członów pierścienia. Tę grupę heteroarylową może stanowić przykładowo pięcioczłonowy lub sześcioczłonowy pierścień monocykliczny lub struktura bicykliczna utworzona ze skondensowanych pierścieni pięcioczłonowego i sześcioczłonowego lub dwóch skondensowanych pierścieni sześcioczłonowych lub, jako kolejny przykład, dwóch skondensowanych pierścieni pięcioczłonowych. Każdy pierścień może zawierać do czterech heteroatomów typowo wybranych spośród atomu azotu, atomu siarki i atomu tlenu. Typowo pierścień heteroarylowy będzie zawierał do 4 heteroatomów, częściej do 3 heteroatomów, częściej do 2, na przykład pojedynczy heteroatom. W jednej postaci pierścień heteroarylowy zawiera co najmniej jeden atom azotu pierścienia. Te atomy azotu w pierścieniach heteroarylowych mogą być zasadowe, tak jak w przypadku atomu azotu imidazolu lub pirydyny, albo zasadniczo niezasadowe, tak jak w przypadku atomu azotu indolu lub pirolu. Na ogół liczba zasadowych atomów azotu obecnych w grupie heteroarylowej, włącznie z dowolnymi podstawnikami grupy aminowej w pierścieniu, będzie mniejsza niż pięć. Przykłady pięcioczłonowych monocyklicznych grup heteroarylowych obejmują, ale nie wyłącznie, ugrupowanie pirolu, furanu, tiofenu, imidazolu, furazanu, oksazolu, oksadiazolu, oksatriazolu, izoksazolu, tiazolu, izotiazolu, tiadiazolu, pirazolu, triazolu i tetrazolu. Przykłady sześcioczłonowych monocyklicznych grup heteroarylowych obejmują, ale nie wyłącznie, ugrupowanie pirydyny, pirazyny, pirydazyny, pirymidyny i triazyny. Konkretnie przykłady bicyklicznych grup heteroarylowych zawierających pierścień pięcioczłonowy skondensowany z innym pierścieniem pięcioczłonowym obejmują, ale nie wyłącznie, ugrupowanie imidazotiazolu i imidazoimidazolu. Konkretnie przykłady bicyklicznych grup heteroarylowych zawierających pierścień sześcioczłonowy skondensowany z pierścieniem pięcioczłonowym obejmują, ale nie wyłącznie, ugrupowanie benzofuranu, benzotiofenu, benzoimidazolu, benzoksazolu, izobenzoksazolu, benzizoksazolu, benzotiazolu, benzizotiazolu, izobenzofuranu, indolu, izoindolu, izoindolonu, indolizyny, indoliny, izoindoliny, puryny (np. adeniny, guaniny), indazolu, pirazolopirymidyny, triazolopirymidyny, benzodioksolu i pirazolopirydyny. Konkretnie przykłady bicyklicznych grup heteroarylowych zawierających dwa skondensowane sześcioczłonowe pierścienie obejmują, ale nie wyłącznie, ugrupowanie chinoliny, izochinoliny, chromanu, tiochromanu, chromenu, izochromenu, chromanu, izochromanu, benzodioxanu, chinolizyny, benzoksazyny, benzodiazyny, pirydopirydyny, chinoksaliny, chinazoliny, cynnoliny, ftalazyny, naftyrydyny i pterydyny. Szczególnymi grupami heteroarylowymi są te pochodzące od tiofenu, pirolu, benzotiofenu, benzofuranu, indolu, pirydyny, chinoliny, oksazolu i pirazyny.

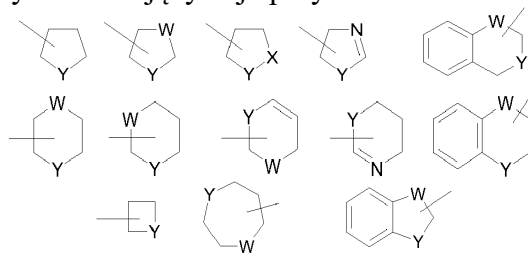
[0042] Przykłady reprezentatywnych heteroaryli obejmują następujące:



Gdzie każdy Y jest wybrany spośród $>C=O$, NH, O i S.

[0043] W stosowanym tutaj znaczeniu, określenie „heterocykloalkil” odnosi się do trwałego heterocyklicznego niearomatycznego pierścienia i/lub pierścieni zawierających jeden lub większą liczbę heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S, z nimi połączonych, gdzie grupa ta zawiera określoną liczbę członów pierścienia. Konkretnie grupy heterocykloalkilowe mają 4-10 członów pierścienia lub 5 do 7 członów pierścienia lub 5 do 6 członów

- pierścienia. Grupę heterocykloalkilową może stanowić, przykładowo, pięcio-członowy lub sześcioczłonowy monocykliczny pierścień lub bicykliczna struktura utworzona ze skondensowanych pierścieni pięcio- i sześcioczłonowego lub dwóch skondensowanych pierścieni sześcioczłonowych lub, jako kolejny przykład, dwóch skondensowanych pierścieni pięcio-członowych. Każdy pierścień może zawierać do czterech heteroatomów zazwyczaj wybranych spośród atomów azotu, siarki i tlenu. Zazwyczaj pierścień heterocykloalkilowy będzie zawierał do 4 heteroatomów, bardziej typowo do 3 heteroatomów, a zwykle do 2, przykładowo pojedynczy heteroatom. W jednej postaci, pierścień heterocykloalkilowy zawiera co najmniej jeden atom azotu w pierścieniu. Skondensowany heterocykliczny układ pierścieniowy może zawierać pierścienie karbocykliczne i musi zawierać jedynie jeden pierścień heterocykliczny. Przykłady pierścieni heterocyklicznych obejmują, ale nie wyłącznie, ugrupowanie morfoliny, piperydyny (np. 1-piperydynyłu, 2-piperydynyłu, 3-piperydynyłu i 4-piperydynyłu), pirolidyny (np. 1-pirolidynyłu, 2-pirolidynyłu i 3-pirolidynyłu), pirolidonu, piranu (2H-piranu lub 4H-piranu), dihydrotiofenu, dihydropiranu, dihydrofuranu, dihydro-
 10 tiazolu, tetrahydrofuranu, tetrahydrotiofenu, dioksanu, tetrahydropiranu (np. 4-tetrahydropiranyłu), imidazoliny, imidazolidynonu, oksazoliny, tiazoliny, 2-pirazoliny, pirazolidyny, piperazyny i N-alkilopiperazyn, takich jak N-metylopiperazyna. Kolejne przykłady obejmują ugrupowanie tiomorfoliny i jej S-tlenku i S,S-ditlenku (zwłaszcza tiomorfoliny). Jeszcze kolejne przykłady obejmują ugrupowanie azetydyny, piperydonu, piperazonu i N-alkilopipe-
 15 rydyn, takich jak N-metylopiperydyna. Konkretnie przykłady grup heterocykloalkilowych przedstawiono w poniższych ilustrujących je przykładach:



w których każdy W jest wybrany spośród CH_2 , NH , O i S ; i każdy Y jest wybrany spośród NH , O , CO , SO_2 i S .

- [0044]** „Hydroksyl” odnosi się do rodnika $-\text{OH}$.
 25 **[0045]** „Grupa nitrowa” odnosi się do rodnika $-\text{NO}_2$.
[0046] „Podstawiony” odnosi się do grupy, w której jeden lub większa liczba atomów wodoru jest niezależnie zastąpiona takim(i) samym(i) lub różnym(i) podstawnikiem(ami).
[0047] „Tiol” odnosi się do grupy $-\text{SH}$.
[0048] „Tioalkoksyl” odnosi się do grupy $-\text{SR}^{10}$, gdzie R^{10} oznacza grupę alkilową o określonej liczbie atomów węgla. W szczególności grupy tioalkoksyłowe to te, w których R^{10} oznacza C_1 - C_6 alkil. Konkretnie grupy tioalkoksyłowe stanowią tiometoksyl, tioetoksyl, n-tiopropoksyl, tioizopropoksyl, n-tiobutoksyl, tert-tiobutoksyl, sec-tiobutoksyl, n-tiopentoksyl, n-tioheksoksyl i 1,2-dimetylotiobutoksyl. Konkretnie grupy tioalkoksyłowe stanowią niższe tioalkoksyle, tj. z pomiędzy 1 a 6 atomami węgla. Kolejne konkretne grupy tioalkok-
 30 syłowe mają pomiędzy 1 a 4 atomy węgla.
[0049] W użytym tu znaczeniu „podstawiony jednym lub większą liczbą” odnosi się do jednego do czterech podstawników. W jednej postaci odnosi się ono do jednego do trzech podstawników. W kolejnych postaciach odnosi się ono do jednego lub dwóch podstawników. W jeszcze kolejnej postaci odnosi się ono do jednego podstawnika.
 40 **[0050]** Dla osoby mającej powszechną wiedzę w dziedzinie syntezy organicznej będzie oczywiste, że maksymalna liczba heteroatomów w trwałym, możliwym do otrzymania drogą chemiczną pierścieniu heterocyklicznym, zarówno aromatycznym jak i niearomatycznym, jest określona przez rozmiar tego pierścienia, stopień nienasycenia i wartościowość tych heteroatomów. Na ogół pierścień heterocykliczny może mieć jeden do czterech heteroatomów przy założeniu, że ten pierścień heteroaromatyczny jest możliwy do otrzymania drogą che-
 45 miczną i trwały.

[0051] „Farmaceutycznie dopuszczalny” oznacza zatwierdzony lub możliwy do zatwierdzenia przez agencję regulacyjną rządu federalnego lub stanowego albo odpowiednią agencję w krajach innych niż Stany Zjednoczone lub taki, który jest wymieniony w Farmakopei US albo w innej ogólnie uznanej farmakopei do stosowania u zwierząt, a w szczególności u

5

[0052] „Farmaceutycznie dopuszczalna sól” oznacza sól związku, która jest farmaceutycznie dopuszczalna i która ma pożądane działanie farmakologiczne macierzystego związku. W szczególności, takie sole są nietoksyczne i mogą być nieorganicznymi lub organicznymi solami addycyjnymi z kwasami lub solami addycyjnymi z zasadami. W szczególności takie

10 sole obejmują: (1) sole addycyjne z kwasami, utworzone z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy i tym podobnymi; lub utworzone z kwasami organicznymi, takimi jak kwas octowy, kwas propionowy, kwas heksanowy, kwas cyklopentanopropionowy, kwas glikolowy, kwas pirogronowy, kwas mlekowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy,

15 kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoesowy, kwas 3-(4-hydroksybenzoilo)benzoesowy, kwas cynamonowy, kwas migdałowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas 1,2-etanodisulfonowy, kwas 2-hydroksyetanosulfonowy, kwas benzenosulfonowy, kwas 4-chlorobenzenosulfonowy, kwas 2-naftalenosulfonowy, kwas 4-toluenosulfonowy, kwas kamforosulfonowy, kwas 4-metylobicyklo[2.2.2]okt-2-eno-1-karboksylowy, kwas glukohheptonowy, kwas 3-fenylpropionowy, kwas trimetylooctowy, kwas tert-butylooctowy, kwas laurylosiarkowy, kwas glukonowy, kwas glutaminowy, kwas hydroksynaftoesowy, kwas salicylowy, kwas stearynowy, kwas mukonowy i tym podobne; lub (2) sole utworzone w przypadku, gdy kwasowy proton obecny w związku macierzystym jest zastąpiony jonem metalu, np. jonem metalu alkalicznego, jonem metalu ziem alkalicznych lub jonem glinowym; albo jest skoordynowany z zasadą organiczną, taką jak etanoloamina, dietanoloamina, trietanoloamina, N-metyloglukamina i tym podobne. Sole ponadto obejmują, jedynie przykładowo, sole sodowe, potasowe, wapniowe, magnezowe, amonowe, tetraalkiloamoniowe i tym podobne; oraz gdy związek zawiera zasadową grupę funkcyjną, sole z nietoksycznymi organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, takie jak chlorowodorek, bromowodorek, winian, mesylan, octan, maleinian, szczawian i tym podobne. Określenie „farmaceutycznie dopuszczalny kation” odnosi się do dopuszczalnego kationowego przeciwjonu kwasowej grupy funkcyjnej. Takimi przykładowymi kationami są kationy sodu, potasu, wapnia, magnezu, amonowe/amonowe, tetraalkilamonowe i tym podobne.

35

[0053] „Farmaceutycznie dopuszczalne podłoże” odnosi się do rozcieńczalnika, substancji pomocniczej, zaróbki lub nośnika, które są podawane ze związkiem według wynalazku.

40

[0054] „Proleki” odnoszą się do związków, w tym pochodnych związków według wynalazku, które mają odszczepiające się grupy i które drogą solwolizy lub w warunkach fizjologicznych stają się związkami według wynalazku, które są farmaceutycznie czynne *in vivo*. Takie przykłady obejmują, ale nie wyłącznie, estrowe pochodne cholicy i tym podobne, estry N-alkilomorfoliny i tym podobne.

40

[0055] „Solwat” odnosi się do postaci związku, które są związane z rozpuszczalnikiem, zwykle drogą reakcji solwolizy. To fizyczne powiązanie obejmuje wiązanie wodorowe. Tradycyjne rozpuszczalniki obejmują wodę, etanol, kwas octowy i tym podobne. Związki według wynalazku można wytwarzać np. w postaci krystalicznej i mogą być zsolwatowane lub

45 hydratowane. Odpowiednie solwaty obejmują farmaceutycznie dopuszczalne solwaty, takie jak hydraty, a ponadto obejmują zarówno solwaty stechiometryczne jak i solwaty niestechiometryczne. W pewnych przypadkach solwat będzie możliwy do wyodrębnienia, na przykład gdy jedna lub większa liczba cząsteczek rozpuszczalnika jest wprowadzona w sieć krystaliczną krystalicznej substancji stałej. „Solwat” obejmuje zarówno solwaty w fazie roz

50 tworzu jak i solwaty możliwe do wyodrębnienia. Reprezentatywne solwaty obejmują hydraty, etanolaty i metanolaty.

[0056] „Osobnik” obejmuje ludzi. Określenia „człowiek”, „pacjent” i „osobnik” są tu używane zamiennie.

[0057] „Skuteczna ilość” oznacza ilość związku według wynalazku, która po podaniu osobnikowi w celu leczenia choroby jest wystarczająca do spowodowania takiego leczenia tej choroby. „Skuteczna ilość” może zmieniać się w zależności od związku, choroby i jej ostrości oraz wieku, masy, itp. osobnika poddawane go leczeniu.

[0058] „Zapobiegać” lub „zapobieganie” odnosi się do zmniejszenia ryzyka nabycia lub rozwoju choroby lub zaburzenia (tj., przyczyniając się do braku rozwoju co najmniej jednego z klinicznych objawów choroby u osobnika, który może być poddany działaniu środka powodującego chorobę lub predysponowany do choroby przed wystąpieniem choroby).

[0059] Określenie „profilaktyka” dotyczy „zapobiegania” i odnosi się do środka zaradczego lub procedury, których celem jest raczej zapobieganie niż leczenie lub wyleczenie choroby. Nieograniczające przykłady profilaktycznych środków zaradczych mogą obejmować podawanie szczepionek; podawanie heparyny o małej masie cząsteczkowej pacjentom szpitalnym narażonym na ryzyko zakrzepicy, przykładowo przy unieruchomieniu; oraz podawanie środka przeciw malarii, takiego jak chlorochina, przed wizytą w regionie geograficznym, gdzie malaria jest endemiczna lub ryzyko nabawienia się malarii jest wysokie.

[0060] „Leczyć” lub „leczenie” dowolnej choroby lub zaburzenia odnosi się, w jednej postaci, do łagodzenia choroby lub zaburzenia (tj., zatrzymania choroby lub ograniczenia objawów, stopnia lub nasilenia co najmniej jednego z jej objawów klinicznych). W innej postaci „leczyć” lub „leczenie” odnosi się do łagodzenia co najmniej jednego parametru fizycznego, który może nie być dostrzegalny przez osobnika. W jeszcze innej postaci, „leczyć” lub „leczenie” odnosi się do modulowania choroby lub zaburzenia, albo fizycznie, (np., stabilizacja dostrzegalnego objawu), fizjologicznie, (np., stabilizacja parametru fizycznego) lub na oba sposoby. W kolejnej postaci, „leczyć” lub „leczenie” odnosi się do spowolnienia postępu choroby.

[0061] W stosowanym tutaj znaczeniu określenie „stan(y) zapalny(e)” odnosi się do grupy stanów obejmujących reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę zwyrodnieniową stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zapalenie naczyń, łuszczycę, dnę, alergiczną chorobę dróg oddechowych (np. astmę, nieżyt nosa), chorobę zapalną jelit (np. chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy) i stany chorobowe spowodowane przez endotoksynę (np. komplikacje po operacji bajpasów lub przewlekłe stany endotoksynowe przyczyniające się do np. przewlekłej niewydolności krążenia). Szczególnie to określenie odnosi się do reumatoidalnego zapalenia stawów, alergicznej choroby dróg oddechowych (np. astmy) i chorób zapalnych jelit.

[0062] W stosowanym tutaj znaczeniu, określenie „choroby zakaźne” odnosi się do bakteryjnych chorób zakaźnych i obejmuje, ale nie wyłącznie stany, takie sepsa, posocznica, endotoksemia, zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS), zapalenie żołądka, zapalenie jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, gruźlica i inne zakażenia, w tym, zakażenia przykładowo, *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* lub szczepami enterobakterii.

[0063] W stosowanym tutaj znaczeniu określenie „choroba(y) autoimmunologiczna(e)” odnosi się do grupy chorób obejmujących obturacyjną chorobę dróg oddechowych (w tym stany, takie jak POCHP (przewlekła obturacyjna choroba płuc)), łuszczycę, astmę (np. astmę wewnątrzpochodną, astmę zewnątrzpochodną, astmę pyłową, astmę dziecięcą), szczególnie przewlekłą lub zastarzałą astmę (przykładowo astmę późną i nadreaktywność dróg oddechowych), zapalenie oskrzeli, w tym astmę oskrzelową, toczeń rumieniowaty układowy (SLE), stwardnienie rozsiane, cukrzycę typu I i związane z nią komplikacje, wyprysk atopowy (atopowe zapalenie skóry), kontaktowe zapalenie skóry i następne wypryskowe zapalenie skóry, zapalenie naczyń, chorobę zapalną jelit (np. chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy), miażdżycę tętnic i stwardnienie zanikowe boczne. Szczególnie określenie to odnosi się do POCHP, astmy, łuszczycy, toczenia rumieniowatego układowego, cukrzycy typu I, zapalenia naczyń i choroby zapalnej jelit.

- [0064]** W stosowanym tutaj znaczeniu określenie „choroba(y) endokrynologiczna(e) i/lub metaboliczna(e)” odnosi się do grupy stanów obejmujących nadmierną lub niedostateczną produkcję przez organizm niektórych hormonów, podczas gdy zaburzenia metaboliczne wpływają na zdolność organizmu do przetwarzania niektórych składników odżywczych i witamin. Zaburzenia endokrynologiczne obejmują między innymi niedoczynność tarczycy, wrodzony przerost nadnerczy, choroby przytarczyc, cukrzycę, choroby gruczołów nadnerczy (w tym zespół Cushinga i choroba Addisona) i zaburzenia czynności jajników (w tym zespół policystycznych jajników). Niektóre przykłady zaburzeń metabolicznych obejmują mukowiscydozę, fenyloketonurię (PKU), cukrzycę, hiperlipidemię, dnę i krzywicę.
- [0065]** W stosowanym tutaj znaczeniu, określenie „choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych” obejmuje stany z objawami, takimi jak nawracające i przewlekłe zakażenia wirusowe i bakteryjne i powolny powrót do zdrowia. Innymi niewidocznymi objawami mogą być niezdolność do zabijania pasożytów, drożdży i patogenów bakteryjnych w jelitach lub całym organizmie.
- [0066]** W stosowanym tutaj znaczeniu określenie „stany neurozapalne” odnosi się do chorób lub zaburzeń charakteryzujących się gwałtownymi zaburzeniami neurologicznymi związanymi z zapaleniem, demielinizacją i uszkodzeniami aksonów i obejmuje, ale nie wyłącznie stany, takie jak zespół Guillaina-Barrégo (GBS), stwardnienie rozsiane, zwyrodnienie aksonalne, autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia.
- [0067]** „Związek(ki) według wynalazku” i równoważne wyrażenia, mają obejmować związki o wzorze(ach) jak tu opisano, które to wyrażenie obejmuje farmaceutycznie dopuszczalne sole i solwaty, np., hydraty i solwaty farmaceutycznie dopuszczalnych soli, tam gdzie kontekst to umożliwia. Podobnie, odniesienie do związków pośrednich, niezależnie od tego czy są one zastrzegane czy nie, ma obejmować ich sole i solwaty, tam gdzie kontekst to umożliwia.
- [0068]** Gdy wymienia się tu zakresy, przykładowo, ale bez ograniczania, C₁₋₆ alkil, przytoczenie zakresu powinno być uważane za reprezentację każdego elementu wspomnianego zakresu.
- [0069]** Inne pochodne związków według wynalazku wykazują aktywność w swoich postaciach zarówno kwasowej, jak i pochodnej kwasu, ale we wrażliwej na kwas postaci często oferują zalety rozpuszczalności, zgodności z tkankami lub opóźnionego uwalniania w organizmie ssaka (patrz, Bundgard, H., Design of Prodrugs, str. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Proleki obejmują pochodne kwasu dobrze znane praktykom w tej dziedzinie, takie jak, przykładowo, estry wytworzone w wyniku reakcji kwasu macierzystego z odpowiednim alkoholem lub amidy wytworzone w wyniku reakcji kwasowego związku macierzystego z podstawioną lub niepodstawioną aminą lub bezwodniki kwasowe lub mieszane bezwodniki. Proste estry alifatyczne lub aromatyczne, amidy i bezwodniki pochodzące od grup kwasowych występujących w związkach według niniejszego wynalazku są szczególnie użytecznymi prolekami. W niektórych przypadkach pożądanym jest wytwarzanie proleków typu podwójnego estru, takiego jak estry (acyloksy)alkilowe lub estry ((alkoksykarbonylo)oksy)alkilowe. Takimi szczególnymi prolekami są C₁ do C₈ alkil i podstawiony lub niepodstawiony C₆₋₁₀ aryl, estry związków według wynalazku.
- [0070]** W stosowanym tutaj znaczeniu, określenie „odmiana izotopowa” odnosi się do związku, który zawiera nienaturalne proporcje izotopów na jednym lub większej liczbie atomów, które stanowią taki związek. Przykładowo, „odmiana izotopowa” związku może zawierać jeden lub większą liczbę nie-radioaktywnych izotopów, takich jak przykładowo, deuter (²H lub D), węgiel-13 (¹³C), azot-15 (¹⁵N) lub tym podobne. Należy rozumieć, że w związku, gdzie dokonane jest takie izotopowe podstawienie, następujące atomy, gdy są obecne, mogą się zmieniać, tak że przykładowo, dowolny atom wodoru może stanowić ²H/D, dowolny atom węgla może stanowić ¹³C lub dowolny atom azotu może stanowić ¹⁵N i że obecność i umieszczenie takich atomów mogą być określone przez specjalistę w tej

dziedzinie. Podobnie, wynalazek może obejmować wytwarzanie odmian izotopowych z radioizotopami, przykładowo w przypadku, gdy otrzymane związki mogą być stosowane do badań dystrybucji leku i/lub substratu w tkankach. Radioaktywne izotopy trytu, tj. ^3H i węgla-14, tj. ^{14}C , są szczególnie przydatne do tego celu ze względu na łatwość ich wprowadzenia i gotowe środki do ich wykrywania. Ponadto, można wytwarzać związki, które są podstawione izotopami emitującymi pozyton, takimi jak ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O i ^{13}N i będą użyteczne w badaniach metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w celu zbadania wykorzystania receptora substratu.

[0071] Wszystkie izotopowe odmiany dostarczonych tu związków, radioaktywne czy nie, są w zamierzeniu objęte zakresem niniejszego wynalazku.

[0072] Należy również rozumieć, że związki które mają taki sam wzór cząsteczkowy ale różny charakter lub kolejność wiązania swoich atomów lub rozmieszczenia ich atomów w przestrzeni są nazywane „izomerami”. Izomery, które różnią się rozmieszczeniem ich atomów w przestrzeni są nazywane „stereoizomerami”.

[0073] Stereoizomery, które nie są swoimi odbiciami lustrzanymi są określane jako „diastereoizomery”, a te, które są swoimi wzajemnymi nienakładającymi się odbiciami lustrzanymi są określane jako „enancjomery”. Gdy związek zawiera centrum asymetrii, na przykład, gdy jest ono związane z czterema różnymi grupami, możliwa jest para enancjomerów. Enancjomer można scharakteryzować absolutną konfiguracją jego centrum asymetrii, opisywaną regułami sekwencjonowania R i S Cahn’a i Preloga, albo sposobem, w jaki cząsteczka skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego i określić jako prawoskrętny lub lewoskrętny (tj. odpowiednio jako izomery (+) lub (-)). Chiralny związek może występować albo jako pojedynczy enancjomer albo ich mieszanina. Mieszanina zawierająca równe proporcje enancjomerów jest nazywana „mieszaniną racemiczną”.

[0074] „Tautomery” odnoszą się do związków, które stanowią zamienne postacie konkretnej struktury związku i które zmieniają się ze względu na umiejscowienie atomów wodoru i elektronów. Tak więc, obie struktury mogą być w równowadze w wyniku ruchu elektronów π i atomu (zwykle H). Przykładowo, enole i ketony są tautomerami, ponieważ ulegają one szybko wzajemnej przemianie w wyniku podziałania albo kwasem albo zasadą. Innym przykładem tautomerii są postacie aci- i nitro- fenylnitrometanu, które podobnie są utworzone w wyniku podziałania albo kwasem albo zasadą.

[0075] Postacie tautomeryczne mogą mieć znaczenie dla osiągnięcia optymalnej reaktywności chemicznej i aktywności biologicznej związku będącego przedmiotem zainteresowania.

[0076] Związki według wynalazku mogą mieć jedno lub większą liczbę centrów asymetrii; takie związki można zatem wytwarzać jako pojedyncze stereoizomery (R)- lub (S)- lub jako ich mieszaniny.

[0077] O ile nie wskazano inaczej, opis lub nazwa konkretnego związku w opisie i zastrzeżeniach w zamierzeniu obejmuje oba pojedyncze enancjomery oraz ich mieszaniny, racematy lub inne. Sposoby określania stereochemii i rozdzielania stereoizomerów są dobrze znane w dziedzinie.

[0078] Należy rozumieć, że związki według wynalazku mogą być metabolizowane z wytworzeniem biologicznie czynnych metabolitów.

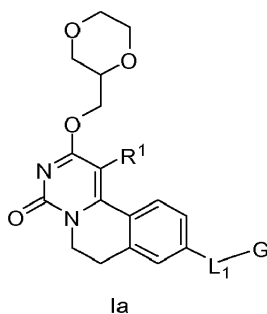
ZWIĄZKI

[0079] Niniejszy wynalazek dotyczy nowych związków, które antagonizują GPR84 i które mogą być przydatne do leczenia stanów zapalnych (przykładowo choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, choroby płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.

[0080] Niniejszy wynalazek dostarcza również sposoby wytwarzania związków według

wynalazku, kompozycji farmaceutycznych zawierających związki według wynalazku i sposoby leczenia chorób obejmujących stany zapalne (przykładowo stany zapalne (przykładowo choroba zapalna jelit (IBD), reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie naczyń, choroby płuc (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) i choroby śródmiąższowe płuc (np. idiopatyczne włóknienie płuc (IPF))), stany neurozapalne, choroby zakaźne, choroby autoimmunologiczne, choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne, i/lub choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych, przez podawanie związku według wynalazku. Związek według wynalazku stanowi inhibitor GPR84.

[0081] Odpowiednio, w pierwszym aspekcie wynalazku, ujawniono związek według wynalazku o Wzorze Ia:



w którym

R^1 oznacza H, Me lub atom fluorowca;

L_1 jest nieobecny lub oznacza -O-, -S- lub -NR^{4a}-;

G oznacza

R^2 ,

-W-L₂-R², lub

-W-L₃-R³;

W oznacza C₁₋₄ alkilen C₂₋₄ alkenylen mający jedno podwójne wiązanie lub C₂₋₄ alkinylen mający jedno potrójne wiązanie;

L_2 jest nieobecny lub oznacza -O-;

R^2 oznacza

- H,

- C₁₋₈ alkil, ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród

o OH,

o atomu fluorowca,

o CN,

o C₁₋₆ alkoksylu,

o C₃₋₇ cykloalkilu,

o 4-6 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O,

o 5-6 członowego heteroarylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, i

o fenylu,

- C₄₋₇ cykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie,

- 5-7 członowy heterocykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie i jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S,

- C₃₋₇ cykloalkil ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁵,

- 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, ewentualnie podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R⁵,

- 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jedną do trzech

niezależnie wybranych grup R^6 , lub

- C_{6-10} aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^6 ;

L_3 oznacza $-NR^{4b}$;

R^3 oznacza

- C_{1-4} alkil podstawiony

o C_{6-10} arylem ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , lub

o 5-10 członowym heteroarylem zawierającym jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 ,

- 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , lub

- C_{6-10} aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 ;

Każdy z R^{4a} i R^{4b} jest niezależnie wybrany spośród H, C_{1-4} alkilu i C_{3-7} cykloalkilu;

R^5 oznacza ugrupowanie okso lub R^6 ;

R^6 oznacza

- OH,

- Atom fluorowca,

- $-NO_2$,

- C_{1-6} alkil ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,

- C_{1-6} alkoksyl ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,

- C_{3-7} cykloalkil,

- $-C(=O)OR^8$,

- $-C(=O)NR^9R^{10}$,

- $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkil,

- CN,

- fenyl,

- O-fenyl,

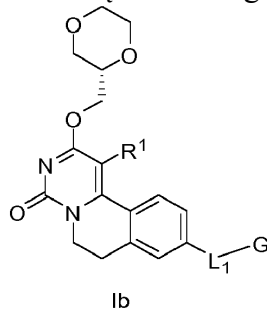
- 4-7 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S, lub

- 5-6 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S; ewentualnie podstawiony jednym lub większą liczbą niezależnie wybranych C_{1-4} alkilu, C_{1-4} alkoksylu, CN, atomu fluorowca i $-C(=O)OR^{11}$;

R^7 oznacza C_{1-4} alkil lub atom fluorowca; i

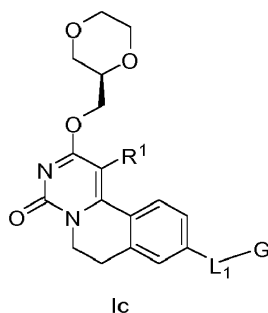
każdy z R^8 , R^9 , R^{10} i R^{11} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu.

[0082] W kolejnej postaci, ujawniono związek według wynalazku o Wzorze Ib:



w którym R^1 , L_1 i G są takie jak opisano powyżej.

[0083] W jeszcze innej postaci, ujawniono związek według wynalazku o Wzorze Ic:

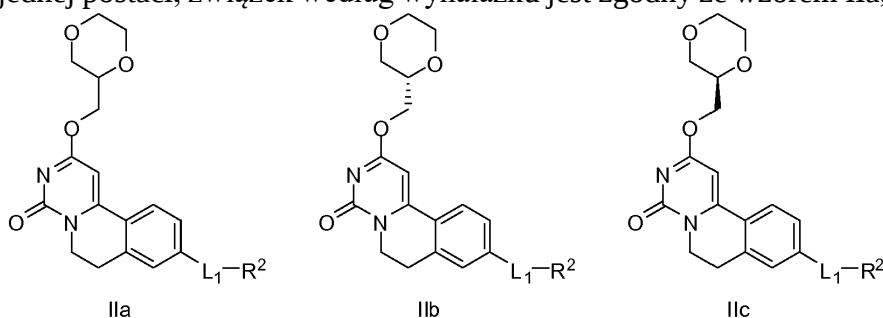


w którym R^1 , L_1 i G są takie jak opisano powyżej.

[0084] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Ia, Ib lub Ic, w którym R^1 oznacza Me, F lub Cl.

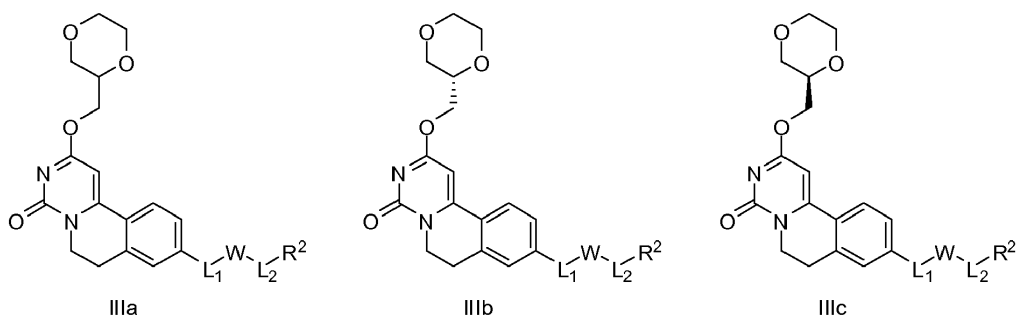
5 **[0085]** W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Ia, Ib lub Ic, w którym R^1 oznacza H.

[0086] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem IIa, IIb lub IIc:



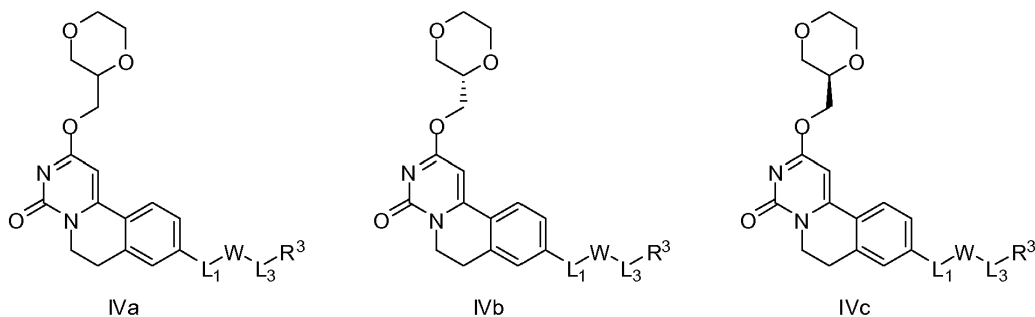
w którym L_1 i R^2 są takie, jak opisano poprzednio.

[0087] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem IIIa, IIIb lub IIIc:



10 w którym L_1 , W , L_2 i R^2 są takie, jak opisano poprzednio.

[0088] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem IVa, IVb lub IVc:



w którym L_1 , W , L_3 i R^3 są takie, jak opisano poprzednio.

15 **[0089]** W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IVc, w którym L_1 jest nieobecny lub oznacza -O-. W korzystnej postaci, L_1 jest nieobecny.

[0090] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IVc, w którym L_1 oznacza -NR^{4a}-, w którym R^{4a} oznacza jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, R^{4a} oznacza H, Me, Et lub cyclopropyl. W korzystniejszej postaci, R^{4a} oznacza H.

[0091] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IVc, w którym W oznacza C_{1-4} alkilen. W korzystnej postaci, W oznacza $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ lub $-CH_2-CH_2-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-$. W innej korzystniejszej postaci, W ozna-

5

cza $-CH_2-CH_2-$.
[0092] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IVc, w którym W oznacza C_{2-4} alkenylen mający jedno podwójne wiązanie. W korzystnej postaci, W oznacza $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ lub $-CH=CH-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH=CH-$. W innej korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-$

10

$CH=CH-$.
[0093] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IVc, w którym W oznacza C_{2-4} alkinylen mający jedno potrójne wiązanie. W korzystnej postaci, W oznacza $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ lub $-C\equiv C-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-C\equiv C-$. W innej korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-C\equiv C-$.

15

[0094] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IIIc, w którym L_2 jest nieobecny. W innej postaci, L_2 oznacza $-O-$.

[0095] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IIIc, w którym L_1 jest nieobecny lub oznacza $-O-$, W oznacza C_{1-4} alkilen; i L_2 i R^2 oznaczają jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, W oznacza $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ lub $-CH_2-CH_2-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-$. W innej korzystnej postaci, W oznacza $-CH_2-CH_2-$.

20

[0096] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IIIc, w którym L_1 jest nieobecny lub oznacza $-O-$, W oznacza C_{2-4} alkenylen mający jedno podwójne wiązanie; i L_2 i R^2 oznaczają jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, W oznacza $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ lub $-CH=CH-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH=CH-$. W innej korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-CH=CH-$.

25

[0097] W jeszcze innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IIIc, w którym L_1 jest nieobecny, W oznacza C_{2-4} alkinylen mający jedno potrójne wiązanie; i L_2 i R^2 oznaczają jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, W oznacza $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ lub $-C\equiv C-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-C\equiv C-$. W innej korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-C\equiv C-$.

30

[0098] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IIIc, w którym L_1 i L_2 są nieobecne, W oznacza C_{1-4} alkilen; i R^2 oznacza jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, W oznacza $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ lub $-CH_2-CH_2-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-$. W innej korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-CH_2-$.

35

[0099] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IIIc, w którym L_1 i L_2 są nieobecne, W oznacza C_{2-4} alkenylen mający jedno podwójne wiązanie; i R^2 oznacza jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, W oznacza $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ lub $-CH=CH-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH=CH-$. W innej korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-CH=CH-$.

40

[0100] W jeszcze innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic lub IIIa-IIIc, w którym L_1 i L_2 są nieobecne, W oznacza C_{2-4} alkinylen mający jedno potrójne wiązanie; i R^2 oznacza jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, W oznacza $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ lub $-C\equiv C-CH_2-$. W korzystniejszej postaci, W oznacza $-C\equiv C-$. W innej korzystniejszej postaci, W oznacza $-CH_2-C\equiv C-$.

45

[0101] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza H.

[0102] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza C_{1-8} alkil. W korzystnej postaci, R^2 oznacza Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu lub *t*-Bu. W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza Me, Et, *i*-Pr lub *t*-Bu. W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza *t*-Bu.

50

[0103] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza C_{1-8} alkil podstawiony jedną do trzema grupami wybranymi spośród OH, atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkoksylu, C_{3-7} cykloalkilu, 4-6 członowego heterocykloalkilu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O), 5-6 członowego heteroarylu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O) i fenylu. W korzystnej postaci, R^2 oznacza Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu lub *t*-Bu podstawiony jedną do trzema grupami wybranymi spośród OH, atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkoksylu, C_{3-7} cykloalkilu, 4-6 członowego heterocykloalkilu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O), 5-6 członowego heteroarylu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O) i fenylu. W innej korzystnej postaci, oznacza C_{1-8} alkil podstawiony jedną do trzema grupami wybranymi spośród OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, cyklopropylu, cyklobutylu, oksetanylu, tetrahydrofuranylu, tetrahydropiranylu, piralolilu, imidazolilu, triazolilu, oksazolilu, tiazolilu, pirydynylu, pirymidynylu, pirazynylu i fenylu. W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu lub *t*-Bu podstawiony jedną do trzema grupami wybranymi spośród OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, cyklopropylu, cyklobutylu, oksetanylu, tetrahydrofuranylu, tetrahydropiranylu, piralolilu, imidazolilu, triazolilu, oksazolilu, tiazolilu, pirydynylu, pirymidynylu, pirazynylu i fenylu.

[0104] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza C_{1-8} alkil podstawiony jedną grupą wybraną spośród OH, atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkoksylu, C_{3-7} cykloalkilu, 4-6 członowego heterocykloalkilu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O), 5-6 członowego heteroarylu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O) i fenylu. W korzystnej postaci, R^2 oznacza Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu lub *t*-Bu podstawiony jedną grupą wybraną spośród OH, atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkoksylu, C_{3-7} cykloalkilu, 4-6 członowego heterocykloalkilu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O), 5-6 członowego heteroarylu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O) i fenylu. W innej korzystnej postaci, oznacza C_{1-8} alkil podstawiony jedną grupą wybraną spośród OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, cyklopropylu, cyklobutylu, oksetanylu, tetrahydrofuranylu, tetrahydropiranylu, piralolilu, imidazolilu, triazolilu, oksazolilu, tiazolilu, pirydynylu, pirymidynylu, pirazynylu i fenylu. W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu lub *t*-Bu podstawiony jedną grupą wybraną spośród OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cykloheksylu, oksetanylu, tetrahydrofuranylu, tetrahydropiranylu, piralolilu, imidazolilu, triazolilu, oksazolilu, tiazolilu, pirydynylu, pirymidynylu, pirazynylu i fenylu. W najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza -CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)-C₂H₅, -CH(OH)-C₃H₇, -C(OH)(C₂H₅)₂, -C(OH)H-CH(CH₃)₂, -C(OH)H-CH₂-CH(CH₃)₂, -C(OH)H-C(CH₃)₃, -CH₂-CN, -CH₂-OCH₃, -CH₂-CH₂-OCH₃, -CH(OCH₃)-CH₃, -C(OCH₃)H-CH(CH₃)₂, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -CH₂-cyklopropyl, -CH₂-cyklopentyl, -CH₂-oksetanyl, -CH₂-tetrahydrofuranyl lub -CH₂-tetrahydropiranyl.

[0105] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza C_{4-7} cykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie. W korzystnej postaci, R^2 oznacza cykloheksenyl.

[0106] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza 5-7 członowy heterocykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie i jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S. W korzystnej postaci, R^2 oznacza dihydropiranyl.

[0107] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil. W korzystnej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl. W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl.

[0108] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-

IIIc, w którym R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^5 . W korzystnej postaci, R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną grupą R^5 . W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 . W innej korzystniejszej postaci, R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH lub C_{1-6} alkilu. W najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH lub C_{1-6} alkilu. W innej najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza R^6 i R^6 jest wybrany spośród OH.

[0109] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, w którym R^2 oznacza 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O. W korzystnej postaci, R^2 oznacza oksetanil, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranyil lub dioksanyil.

[0110] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, R^2 oznacza 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^5 . W korzystnej postaci, R^2 oznacza 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, podstawiony jedną grupą R^5 . W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 jest wybrany spośród ugrupowania okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH i C_{1-6} alkilu. W innej korzystniejszej postaci, R^2 oznacza oksetanil, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranyil lub dioksanyil, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 . W najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza oksetanil, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranyil lub dioksanyil, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 jest wybrany spośród ugrupowania okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH i C_{1-6} alkilu.

[0111] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O. W korzystnej postaci, R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyil, pirymidynyil, indanyil lub indazolil.

[0112] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^6 . W korzystnej postaci, R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyil, pirymidynyil, indanyil lub indazolil, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W innej korzystniejszej postaci, R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7} cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu. W najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyil, pirymidynyil, indanyil lub indazolil, z których każdy jest podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6}

alkoksylu, -CN, C₃₋₇ cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu. W innej najkorzystniejszej postaci, R² oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każdy R⁶ jest niezależnie wybrany spośród OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, cyklopropylu, pirolidyny, morfoliny, piperidyny lub fenylu. W kolejnej najkorzystniejszej postaci, R² oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, piridynyl, pirazynyl, pirymidynyl, indanyl lub indazolil, z których każdy jest podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każdy R⁶ jest niezależnie wybrany spośród OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, -CN, cyklopropylu, pirolidyny, morfoliny, piperidyny i fenylu.

[0113] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, R² oznacza C₆₋₁₀ aryl. W korzystnej postaci, R² oznacza fenyl.

[0114] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-IIIc, R² oznacza C₆₋₁₀ aryl podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁶. W korzystnej postaci, R² oznacza C₆₋₁₀ aryl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶. W korzystniejszej postaci, R² oznacza C₆₋₁₀ aryl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każda grupa R⁶ jest wybrana spośród atomu fluorowca, CN, C₁₋₆ alkilu, C₁₋₆ alkoksylu lub -NHC(=O)-C₁₋₄ alkilu. W innej korzystniejszej postaci, R² oznacza C₆₋₁₀ aryl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każda grupa R⁶ jest wybrana spośród -C(=O)NR⁹R¹⁰ i każdy R⁹ i R¹⁰ jest niezależnie wybrany spośród H i C₁₋₄ alkilu. W jeszcze innej korzystniejszej postaci, R² oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶. W najkorzystniejszej postaci, R² oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każda grupa R⁶ jest wybrana spośród atomu fluorowca, CN, C₁₋₆ alkilu, C₁₋₆ alkoksylu i -NHC(=O)-C₁₋₄ alkilu. W innej najkorzystniejszej postaci, R² oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każda grupa R⁶ jest wybrana spośród -C(=O)NR⁹R¹⁰ i każdy R⁹ i R¹⁰ jest niezależnie wybrany spośród H i C₁₋₄ alkilu. W kolejnej najkorzystniejszej postaci R² oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każda grupa R⁶ jest wybrana spośród F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt i -NHC(=O)Me. W innej kolejnej najkorzystniejszej postaci R² oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R⁶, gdzie każda grupa R⁶ jest wybrana spośród -C(=O)NH₂ i -C(=O)NHMe.

[0115] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic, IVa, IVb lub IVc, w którym L₃ oznacza -NR^{4b}- i R^{4b} oznacza jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, R^{4b} oznacza H, Me, Et lub cyklopropyl. W korzystniejszej postaci, R^{4a} oznacza H.

[0116] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic, IVa, IVb lub IVc, w którym R³ oznacza C₁₋₄ alkil podstawiony C₆₋₁₀ arylen ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷ lub 5-10 członowym heteroarylen zawierającym jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷. W korzystnej postaci, R³ oznacza Me lub Et, z których każdy jest podstawiony C₆₋₁₀ arylen ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷) lub 5-10 członowym heteroarylen zawierającym jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷. W innej korzystnej postaci, R³ oznacza C₁₋₄ alkil podstawiony fenylem lub pirydylem, z których każdy jest ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷. W korzystniejszej postaci, R³ oznacza C₁₋₄ alkil pod-

stawiony fenylem lub pirydylem. W korzystniejszej postaci, R^3 oznacza C_{1-4} alkil podstawiony fenylem lub pirydylem, z których każdy jest podstawiony Me, Et, F lub Cl. W najkorzystniejszej postaci, R^3 oznacza Me lub Et, z których każdy jest podstawiony fenylem lub pirydylem. W korzystniejszej postaci, R^3 oznacza Me lub Et, z których każdy jest podstawiony fenylem lub pirydylem, z których każdy jest podstawiony Me, Et, F lub Cl.

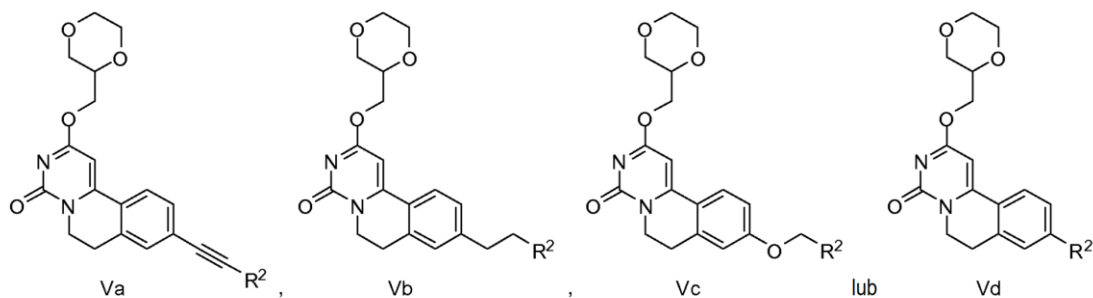
[0117] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic, IVa, IVb lub IVc, w którym R^3 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O. W korzystnej postaci, R^3 oznacza pirydyl.

[0118] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic, IVa, IVb lub IVc, w którym R^3 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 oznacza jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, R^3 oznacza pirydyl, podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 oznacza jak opisano poprzednio. W innej korzystnej postaci, R^3 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 jest wybrana spośród Me, Et, F i Cl. W korzystniejszej postaci, R^3 oznacza pirydyl podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 jest wybrana spośród Me, Et, F i Cl. W najkorzystniejszej postaci, R^3 oznacza pirydyl podstawiony jedną grupą R^7 wybraną spośród Me, Et, F i Cl.

[0119] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic, IVa, IVb lub IVc, gdzie R^3 oznacza C_{6-10} aryl. W korzystnej postaci, R^3 oznacza fenyl.

[0120] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny z dowolnym o wzorze Ia-Ic, IVa, IVb lub IVc, gdzie R^3 oznacza C_{6-10} aryl podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 oznacza jak opisano poprzednio. W korzystnej postaci, R^3 oznacza fenyl, podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 oznacza jak opisano poprzednio. W innej korzystnej postaci, R^3 oznacza C_{6-10} aryl podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 jest wybrana spośród Me, Et, F i Cl. W korzystniejszej postaci, R^3 oznacza fenyl podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , gdzie każda grupa R^7 jest wybrana spośród Me, Et, F i Cl. W najkorzystniejszej postaci, R^3 oznacza fenyl podstawiony jedną grupą R^7 wybraną spośród Me, Et, F i Cl.

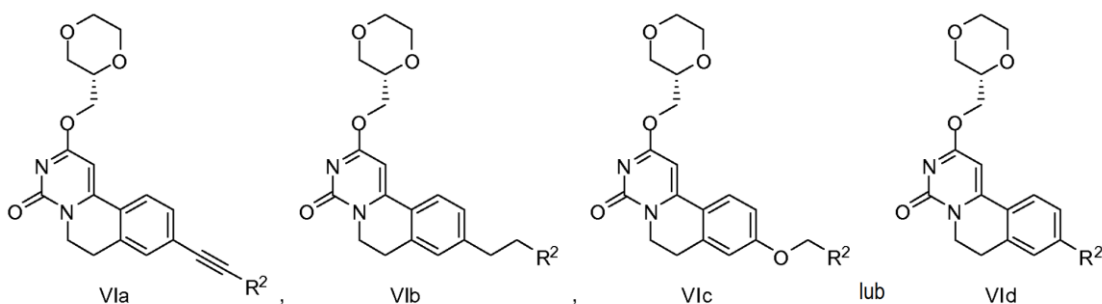
[0121] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Va, Vb, Vc lub Vd:



w którym R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

[0122] W kolejnej postaci, związek według wynalazku nie jest zgodny ze wzorem Va, Vb, Vc lub Vd.

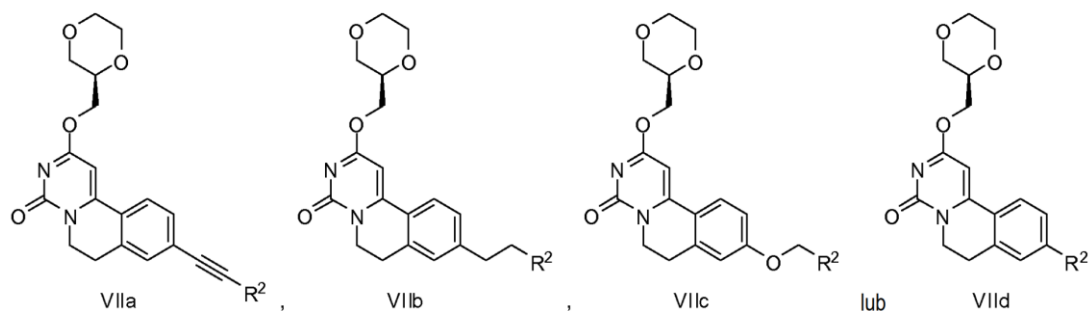
[0123] W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem VIa, VIb, VIc lub VIId:



w którym R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

[0124] W kolejnej postaci, związek według wynalazku nie jest zgodny ze wzorem VIa, VIb, VIc lub VIId.

5 **[0125]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem VIIa, VIIb, VIIc lub VIId:



w którym R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

10 **[0126]** W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Va, Vb, VIa, VIb, VIIa lub VIIb, w którym R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil. W korzystnej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl. W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl.

[0127] W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Va, Vb, VIa, VIb, VIIa lub VIIb, w którym R^2 nie oznacza C_{3-7} cykloalkilu. W korzystnej postaci, R^2 nie oznacza cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu lub cykloheksylu. W korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza cyklopropylu.

15 **[0128]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Va, Vb, VIa, VIb, VIIa lub VIIb, w którym R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^5 . W korzystnej postaci, R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną grupą R^5 . W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 . W innej korzystniejszej postaci, R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH lub C_{1-6} alkilu. W najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH i C_{1-6} alkilu. W innej najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza OH.

25 **[0129]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Va, Vb, VIa, VIb, VIIa lub VIIb, w którym R^2 nie oznacza C_{3-7} cykloalkilu podstawionego jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^5 . W korzystnej postaci, R^2 nie oznacza C_{3-7} cykloalkilu podstawionego jedną grupą R^5 . W korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu lub cykloheksylu, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 . W innej korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza C_{3-7} cykloalkilu podstawionego jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH i C_{1-6} alkilu. W najkorzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu lub

cykloheksylu, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 gdzie R^6 jest wybrany spośród OH i C_{1-6} alkilu. W innej najkorzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu lub cykloheksylu, z których każdy jest podstawiony jedną grupą R^5 , gdzie R^5 oznacza OH.

- 5 **[0130]** W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc, VIId, VIIc lub VIId, w którym R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O. W korzystnej postaci, R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyl, pirymidynyl, indanyl lub indazolil.
- 10 **[0131]** W jednej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc, VIId, VIIc lub VIId, w którym R^2 nie oznacza 5-10 członowego heteroarylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O. W korzystnej postaci, R^2 nie oznacza furanylu, tienylu, oksazolilu, tiazolilu, oksadiazolilu, tiadiazolilu, imidazolilu, triazolilu, pirydynylu, pirazynylu, pirymidynylu, indanylu lub indazolilu.
- 15 **[0132]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc, VIId, VIIc lub VIId, w którym R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^6 . W korzystnej postaci, R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyl, pirymidynyl, indanyl lub indazolil, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W innej korzystniejszej postaci, R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i
- 25 O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7} cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu. W najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyl, pirymidynyl, indanyl lub indazolil, z których każdy jest podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7} cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu. W innej najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, cyklopropylu, pirolidynylu, morfolinyłu, piperydynylu i fenylu. W kolejnej najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyl, pirymidynyl, indanyl lub indazolil, z których każdy jest podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, -CN, cyklopropylu, pirolidynylu, morfolinyłu, piperydynylu i fenylu.
- 45 **[0133]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc, VIId, VIIc lub VIId, w którym R^2 nie oznacza 5-10 członowego heteroarylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawionego jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^6 . W korzystnej postaci, R^2 nie oznacza 5-10 członowego heteroarylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami
- 50

- R^6 . W korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza furanylu, tienyłu, oksazolilu, tiazolilu, oksadiazolilu, tiadiazolilu, imidazolilu, triazolilu, pirydynyłu, pirazynyłu, pirymidynyłu, indanyłu lub indazolilu, podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W innej korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza 5-10 członowego heteroaryłu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7} cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu. W najkorzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza furanylu, tienyłu, oksazolilu, tiazolilu, oksadiazolilu, tiadiazolilu, imidazolilu, triazolilu, pirydynyłu, pirazynyłu, pirymidynyłu, indanyłu lub indazolilu, z których każdy jest podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7} cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu. W innej najkorzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza 5-10 członowego heteroaryłu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, cyklopropyłu, pirolidynyłu, morfolinyłu, piperydynyłu i fenylu. W kolejnej najkorzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza furanylu, tienyłu, oksazolilu, tiazolilu, oksadiazolilu, tiadiazolilu, imidazolilu, triazolilu, pirydynyłu, pirazynyłu, pirymidynyłu, indanyłu lub indazolilu, z których każdy jest podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, -CN, cyklopropyłu, pirolidynyłu, morfolinyłu, piperydynyłu i fenylu.
- [0134]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc, VId, VIId lub VIIId, w którym R^2 oznacza C_{6-10} aryl. W korzystnej postaci, R^2 oznacza fenyl.
- [0135]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc lub VId, w którym R^2 nie oznacza C_{6-10} arylu. W korzystnej postaci, R^2 nie oznacza fenylu.
- [0136]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc, VId, VIId lub VIIId, w którym R^2 oznacza C_{6-10} aryl podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^6 . W korzystnej postaci, R^2 oznacza C_{6-10} aryl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W korzystniejszej postaci, R^2 oznacza C_{6-10} aryl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksylu i -NHC(=O)- C_{1-4} alkilu. W innej korzystniejszej postaci, R^2 oznacza C_{6-10} aryl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród -C(=O)NR⁹R¹⁰ i każdy R⁹ i R¹⁰ jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu. W innej korzystniejszej postaci, R^2 oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksylu i -NHC(=O)- C_{1-4} alkilu. W innej najkorzystniejszej postaci, R^2 oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród -C(=O)NR⁹R¹⁰ i każdy R⁹ i R¹⁰ jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu. W kolejnej najkorzystniejszej postaci R^2 oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, -*i*-NHC(=O)Me. W kolejnej najkorzystniejszej postaci R^2 oznacza fenyl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród C(=O)NH₂ i -C(=O)NHMe.
- [0137]** W innej postaci, związek według wynalazku jest zgodny ze wzorem Vc, Vd, VIc,

- VId, VIId lub VIId, w którym R^2 nie oznacza C_{6-10} aryłu podstawionego jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^6 . W korzystnej postaci, R^2 nie oznacza C_{6-10} aryłu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza C_{6-10} aryłu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksylu i $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkilu. W innej korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza C_{6-10} aryłu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród $-C(=O)NR^9R^{10}$ i każdy R^9 i R^{10} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu. W innej korzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza fenylu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 . W najkorzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza fenylu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksylu i $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkilu. W innej najkorzystniejszej postaci, R^2 nie oznacza fenylu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród $-C(=O)NR^9R^{10}$ i każdy R^9 i R^{10} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu. W kolejnej najkorzystniejszej postaci R^2 nie oznacza fenylu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - i $-NHC(=O)Me$. W kolejnej najkorzystniejszej postaci R^2 nie oznacza fenylu podstawionego jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 , gdzie każda grupa R^6 jest wybrana spośród $C(=O)NH_2$ i $-C(=O)NHMe$.
- [0138]** W jednej postaci, związek według wynalazku jest wybrany spośród:
- 9-Alliloksy-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-ylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-ylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 2-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 - 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 - 4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 - [2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]acetonitrylu,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksazol-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(pirydyn-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 9-(3,5-Dichlorofenyl)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 9-Benzofuran-2-ylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - Estru tert-butyłowego kwasu 2-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]indolo-1-karboksylowego,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-2-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-trifluorometylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 - 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-3H-imidazol-4-iloetynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 9-(5-tert-Butylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 Metyloamidu kwasu 5-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]pirydyno-2-karboksylowego,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pent-1-ynylo-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirydyn-2-yloetylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirazyn-2-yloetylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksyfenylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indazol-5-ilo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzamidu,
 5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-2-fluorobenzamidu,
 N-{3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]fenylo}acetamidu,
 9-Cyklopropyloetyynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-hydroksycyklopentyloetyynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-5-ylo-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cykloheks-1-enylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-2-yloetyynylo-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]pent-4-ynonitrylu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenyloetyynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-yloetyynylo-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-N-metylobenzamidu,

- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyfenylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2-Chlorofenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(1,5-Dimetylo-1H-pirazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-pirazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-[1,2,4]oksadiazol-5-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-morfolin-4-ylo-fenylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-4-fluorobenzamidu,
 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-5-fluorobenzamidu,
 9-(3,3-Dimetylobut-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-yloetynylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metyloizoksazol-5-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 30 9-(3,6-Dihydro-2H-piran-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]pirydyn-2-karbonitrylu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-izopropoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 35 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-morfolin-4-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 9-(2,3-Dimetoksyfenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3-Chloro-2-metoksypirydyn-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metylopirydyn-4-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 45 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]izonikotynonitrylu,
 9-(2,5-Dimetoksyfenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirydynyl-5'-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2,6-Dimetoksypirydyn-3-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]nikotynonitrylu,
 9-tert-Butoksymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirolidyn-1-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-pirolidyn-1-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-fenylooksazol-2-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 9-(5-tert-Butylooksazol-2-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(5-Cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-etylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-izopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 9-Cyklopentyloetynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cykloheksyloetynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 30 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-heks-1-ynylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-[3-(Benzylometyloamino)prop-1-ynylo]-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 35 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-5-metyloheks-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopropylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 45 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hydroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-fenylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3-Benzylaminoprop-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[(furan-2-ylometylo)amino]-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-etylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[1-(3-metylobutylo)-1H-pirazol-4-ilo]-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylofuran-2-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyheks-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3,5-Dimetylo-1H-pirazol-4-ilo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-propylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 2-[2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 2-[2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 9-(5-Cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-etynylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirymidyn-2-yloetynylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenyloaminoprop-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-yloprop-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopentyloksymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 30 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopropyloetynylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 35 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-imidazol-1-iloprop-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2-Cyklopropyloetylo)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 9-Cyklopentyloksymetylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-ylopropylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Alliloksy-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 45 9-Alliloksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-yloksymetylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-{3-[(pirydyn-3-ylometylo)amino]prop-1-ynylo}-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pentylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-

- onu,
 9-Cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2-Cyklopropyloetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oxetan-3-yloksymetylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylooksetan-3-ylometoksymetylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2,2-Dimetylobutyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etyloheksyloamino)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksyetoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksyetoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopropylometoksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-fluoroetoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-metoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-etoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-fluoroetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2,2-Dimetylopropoksymetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cykloheksyloksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopropylometoksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksybutylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(4,4-Dimetylopentyloksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3-Cyklopropylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cykloheksyloamino-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4,4-dimetylopentylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopentylometoksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenyloaminopropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(Cykloheksylometyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 9-(Cykloheksylometyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[(tetrahydropiran-4-ylometylo)amino]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 9-(2,2-Dimetylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-ylometoksymetylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-metoksy-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 30 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksetan-3-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3-Cyklopropylopropoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 35 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksytetrahydropiran-4-yloetynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 **[0139]** W jednej postaci, związek według wynalazku jest wybrany spośród:
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 45 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu i

2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksybutylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu.

[0140] W jednej postaci, związek według wynalazku stanowi 9-cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

5 **[0141]** W innej postaci, związku według wynalazku nie stanowi 9-cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0142] W jednej postaci związkiem według wynalazku nie jest odmiana izotopowa.

[0143] W jednym aspekcie związek według wynalazku jest obecny jako wolna zasada.

10 **[0144]** W jednym aspekcie związek według wynalazku stanowi farmaceutycznie dopuszczalna sól.

[0145] W jednym aspekcie związek według wynalazku jest obecny jako wolna zasada lub farmaceutycznie dopuszczalna sól.

[0146] W jednym aspekcie związek według wynalazku stanowi solwat.

15 **[0147]** W jednym aspekcie związek według wynalazku stanowi solwat farmaceutycznie dopuszczalnej soli związku.

[0148] W pewnych aspektach, niniejszy wynalazek dostarcza proleki i pochodne związku według wynalazku zgodnie z powyższym wzorem. Proleki stanowią pochodne związku według wynalazku, które mają metabolicznie rozszczepialne grupy i stają się w wyniku solwolizy lub w warunkach fizjologicznych związkami według wynalazku, które są farmaceutycznie czynne, *in vivo*. Takie przykłady obejmują, choć nie są do nich ograniczone, pochodne estru choliny i tym podobne, estry N-alkilomorfoliny i tym podobne.

20 **[0149]** Inne pochodne związków według niniejszego wynalazku wykazują aktywność zarówno w swoich postaciach kwasowej jak i jako pochodna kwasu, ale postać wrażliwa na kwas często oferuje korzyści związane z rozpuszczalnością, zgodnością tkankową lub przedłużonym uwalnianiem w organizmie ssaczym (patrz, Bundgard, H. Design of Prodrugs, str. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Proleki obejmują pochodne kwasów dobrze znane praktykom w tej dziedzinie, takie jak, przykładowo, estry wytworzone w wyniku reakcji kwasu macierzystego z odpowiednim alkoholem lub amidy wytworzone w wyniku reakcji macierzystego związku kwasowego z podstawioną lub niepodstawioną aminą lub bezwodniki kwasowe albo mieszane bezwodniki. Proste alifatyczne lub aromatyczne estry, amidy i bezwodniki pochodzące od bocznych grup kwasowych związków według niniejszego wynalazku stanowią korzystne proleki. W niektórych przypadkach pożądane jest wytworzenie proleków typu podwójnych estrów, takich jak estry (acyloksy)alkilowe lub estry ((alkoksykarbonylo)oksy)alkilowe. Szczególnie przydatne są estry C₁ do C₈ alkilowe, C₂-C₈ alkeny-
30 lowe, aryłowe, podstawione C₇-C₁₂ aryłowe i C₇-C₁₂ aryloalkilowe związków według wynalazku.

[0150] Chociaż konkretne grupy dla każdej postaci ogólnie wymieniono powyżej oddzielnie, związek według wynalazku obejmuje ten, w którym kilka lub każda postać o powyższym Wzorze, jak też innych wzorach tu przedstawionych, jest wybrana spośród jednego lub większej liczby poszczególnych członów lub grup wskazanych odpowiednio dla każdej zmiennej. Zatem, niniejszy wynalazek swoim zakresem ma obejmować wszystkie kombinacje takich postaci.

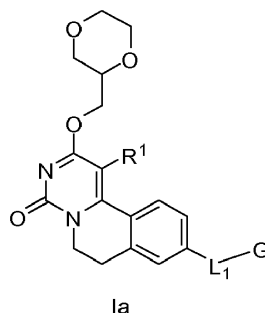
40 **[0151]** Chociaż konkretne grupy dla każdej postaci ogólnie wymieniono powyżej oddzielnie, związek według wynalazku może stanowić ten, dla którego jedna lub większa liczba zmiennych (przykładowo, grup R) jest wybrana spośród jednej lub większej liczby postaci zgodnie z dowolnym Wzorem(ami) wymienionym(i) powyżej. Zatem, niniejszy wynalazek ma obejmować swoim zakresem wszystkie kombinacje zmiennych z dowolnych ujawnionych postaci.

50 **[0152]** Alternatywnie, w niniejszym wynalazku rozważa się również wykluczenie jednej lub większej liczby określonych zmiennych z grupy lub postaci lub ich kombinacji.

Punkty

[0153]

1. Związek zgodnie ze wzorem Ia:



w którym

R^1 oznacza H, Me lub atom fluorowca;

L_1 jest nieobecny lub oznacza -O-, -S- lub $-NR^{4a}$;

5 G oznacza

R^2 ,

-W- L_2 - R^2 , lub

-W- L_3 - R^3 ;

10 W oznacza C_{1-4} alkilen C_{2-4} alkenylen mający jedno podwójne wiązanie lub C_{2-4} alkinylen mający jedno potrójne wiązanie;

L_2 jest nieobecny lub oznacza -O-;

R^2 oznacza

- H,

15 - C_{1-8} alkil, ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród

◦ OH,

◦ atomu fluorowca,

◦ CN,

20 ◦ C_{1-6} alkoksylu,

◦ C_{3-7} cykloalkilu,

◦ 4-6 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O,

◦ 5-6 członowego heteroarylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, i

25 ◦ fenylu,

- C_{4-7} cykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie,

- 5-7 członowy heterocykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie i jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S,

30 - C_{3-7} cykloalkil ewentualnie podstawionygo jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^5 ,

- 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, ewentualnie podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^5 ,

35 - 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O ewentualnie podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^6 , lub

- C_{6-10} aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^6 ;

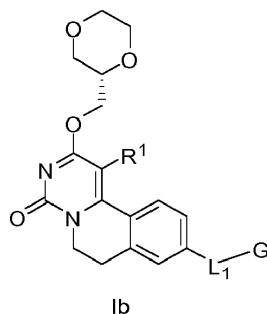
L_3 oznacza $-NR^{4b}$;

40 R^3 oznacza

- C_{1-4} alkil podstawiony

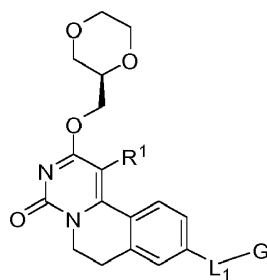
◦ C_{6-10} arylen ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , lub

- 5-10 członowym heteroarylem zawierającym jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 ,
 - 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jednym lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 , lub
 - C_{6-10} aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 ;
- każdy z R^{4a} i R^{4b} jest niezależnie wybrany spośród H, C_{1-4} alkilu i C_{3-7} cykloalkilu;
 R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 ;
- R^6 oznacza
- OH,
 - atom fluorowca,
 - $-NO_2$,
 - C_{1-6} alkil ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,
 - C_{1-6} alkoksyl ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,
 - C_{3-7} cykloalkil,
 - $-C(=O)OR^8$,
 - $-C(=O)NR^9R^{10}$,
 - $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkil,
 - $-CN$,
 - fenyl,
 - $-O$ -fenyl,
 - 4-7 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S, lub
 - 5-6 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S, ewentualnie podstawiony jednym lub większą liczbą niezależnie wybranych C_{1-4} alkili, C_{1-4} alkoksyli, CN, atomów fluorowca) i $-C(=O)OR^{11}$;
- R^7 oznacza C_{1-4} alkil lub atom fluorowca; i
każdy z R^8 , R^9 , R^{10} i R^{11} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu,
lub farmaceutycznie dopuszczalna sól lub solwat albo solwat farmaceutycznie dopuszczalnej soli.
2. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem Ib:



gdzie R^1 , L_1 i G są takie jak opisano powyżej.

3. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem Ic:



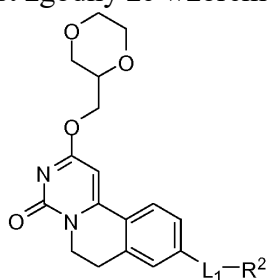
Ic

gdzie R^1 , L_1 i G są takie jak opisano powyżej.

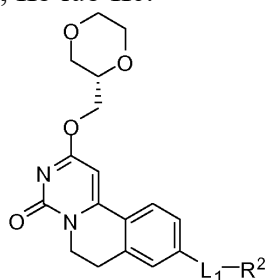
4. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-3, gdzie R^1 oznacza Me, F lub Cl.

5. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-3, gdzie R^1 oznacza H.

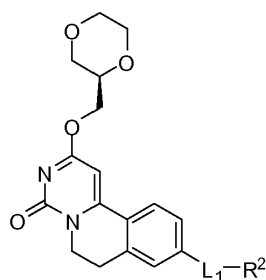
6. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1 lub 2, gdzie związek jest zgodny ze wzorem IIa, IIb lub IIc:



IIa



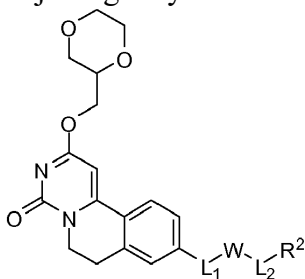
IIb



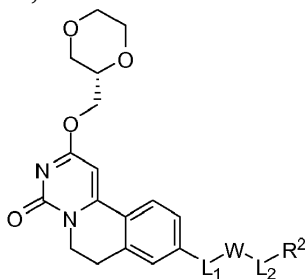
IIc

gdzie L_1 i R^2 są takie, jak opisano w zastrzeżeniu 1.

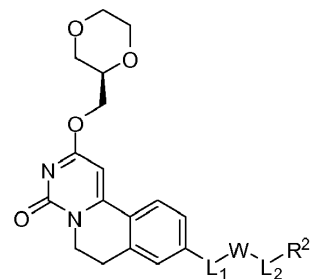
10. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1 lub 2, gdzie związek jest zgodny ze wzorem IIIa, IIIb lub IIIc:



IIIa



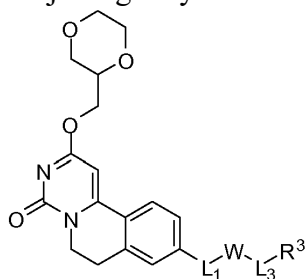
IIIb



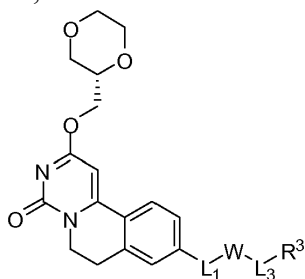
IIIc

gdzie L_1 , W , L_2 i R^2 są takie, jak opisano poprzednio.

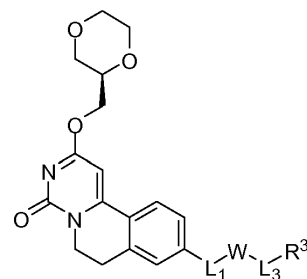
8. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1 lub 2, gdzie związek jest zgodny ze wzorem IVa, IVb lub IVc:



IVa



IVb



IVc

gdzie L_1 , W , L_3 i R^3 są takie, jak opisano w zastrzeżeniu 1.

15. 9. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-8, gdzie L_1 jest nieobecny.

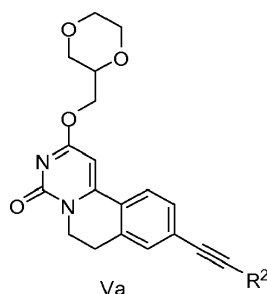
10. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-8, gdzie L_1 oznacza -O-.

11. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-8, gdzie L_1 oznacza $-NR^{4a}$ - i R^{4a} oznacza H, Me, Et lub cyklopropyl.
12. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-8, gdzie L_1 oznacza $-NR^{4a}$ - i R^{4a} oznacza H.
- 5 13. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 7-11, gdzie W oznacza C_{1-4} alkilen.
14. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 13, gdzie W oznacza $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, lub $-CH_2-CH_2-CH_2-$.
- 10 15. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 14, gdzie W oznacza $-CH_2-CH_2-$.
16. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 7-11, gdzie W oznacza C_{2-4} alkenylen mający jedno podwójne wiązanie.
17. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 16, gdzie W
- 15 oznacza $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ lub $-CH=CH-CH_2-$.
18. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 17, gdzie W oznacza $-CH=CH-$.
19. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 7-11, gdzie W oznacza C_{2-4} alkinylen mający jedno potrójne wiązanie.
- 20 20. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 19, gdzie W oznacza $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ lub $-C\equiv C-CH_2-$.
21. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 20, gdzie W oznacza $-C=C-$.
22. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5, 7 lub 9-21, gdzie L_2 oznacza $-O-$.
- 25 23. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5, 7 lub 9-21, gdzie L_2 jest nieobecny.
24. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5, 7 lub 9-21, gdzie L_1 i L_2 są nieobecne i W oznacza $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ lub $-CH_2-$
- 30 CH_2-CH_2- .
25. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1-5, 7 lub 9-21, gdzie L_1 i L_2 są nieobecne i W oznacza $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ lub $-CH=CH-CH_2-$.
26. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1-5, 7 lub 9-21, gdzie L_1 i L_2 są nieobecne i W oznacza $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ lub $-C\equiv C-CH_2-$.
- 35 27. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza H.
28. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza C_{1-8} alkil.
29. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 28, gdzie R^2
- 40 oznacza Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu lub *t*-Bu.
30. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza C_{1-8} alkil podstawiony jedną grupą wybraną spośród OH, atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkoksylu, C_{3-7} cykloalkilu, 4-6 członowego heterocykloalkilu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O), 5-6
- 45 członowego heteroarylu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O) i fenylu.
31. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu lub *t*-Bu, z których każdy jest podstawiony jedną grupą wybraną spośród OH, atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkoksylu, C_{3-7}
- 50 cykloalkilu, 4-6 członowego heterocykloalkilu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O), 5-6 członowego heteroarylu (zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O) i fenylu.

32. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według dowolnego punktu 30, gdzie R^2 oznacza C_{1-8} alkil podstawiony jedną grupą wybraną spośród OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, cyklopropylu, cyklobutyłu, oksetanyłu, tetrahydrofuranyłu, tetrahydropiranyłu, piralolilu, imidazolilu, triazolilu, oksazolilu, tiazolilu, pirydynyłu, pirymidynyłu, pirazyynyłu i fenylu.
33. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza C_{4-7} cykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie.
34. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 33, gdzie R^2 oznacza cykloheksenyl.
35. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza 5-7 członowy heterocykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie i jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S.
36. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 35, gdzie R^2 oznacza dihydropiranyl.
37. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil.
38. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną grupą R^5 .
39. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 38, gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH i C_{1-6} alkilu.
40. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktami 37, 38 lub 39, gdzie R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl.
41. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O.
42. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, podstawiony jedną grupą R^5 .
43. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 42, gdzie R^5 jest wybrany spośród ugrupowania okso lub R^6 , gdzie R^6 jest wybrany spośród OH i C_{1-6} alkilu.
44. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 41, 42 lub 43, gdzie R^2 oznacza oksetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropiranyl lub dioksanyl.
45. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O.
46. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 .
47. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 46, gdzie każdy R^6 jest niezależnie wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7} cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu.
48. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 45, 46 lub 47, gdzie R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazyanyl, pirymidynyl, indanyl lub indazolil.
49. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza C_{6-10} aryl.
50. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-7 lub 9-25, gdzie R^2 oznacza C_{6-10} aryl, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie

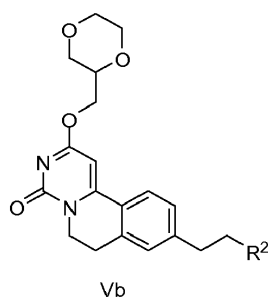
wybranymi grupami R^6 .

51. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 50, gdzie R^6 jest wybrany spośród atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksylu, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alkilu i $-C(=O)NR^9R^{10}$, gdzie każdy z R^9 i R^{10} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu.
52. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 49, 50 lub 51, gdzie R^2 oznacza fenyl.
53. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 8-21, gdzie L_3 oznacza $-NR^{4b}-$ i R^{4b} oznacza H, Me, Et lub cyklopropyl.
54. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 8-21, gdzie R^3 oznacza C_{1-4} alkil podstawiony fenylem lub pirydylem.
55. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 8-21, gdzie R^3 oznacza C_{1-4} alkil podstawiony fenylem lub pirydylem, z których każdy jest podstawiony Me, Et, F lub Cl
56. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 8-21, gdzie R^3 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O.
57. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 8-21, gdzie R^3 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 .
58. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 57 gdzie R^7 jest wybrany spośród Me, Et, F i Cl.
59. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 56, 57 lub 58, gdzie R^3 oznacza pirydył.
60. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 8-21, gdzie R^3 oznacza C_{6-10} aryl.
61. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z którymkolwiek z punktów 1-5 lub 8-21, gdzie R^3 oznacza C_{6-10} aryl, podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R^7 .
62. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 61, gdzie R^7 jest wybrany spośród Me, Et, F i Cl.
63. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 60, 61 lub 62, gdzie R^3 oznacza fenyl.
64. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem Va:



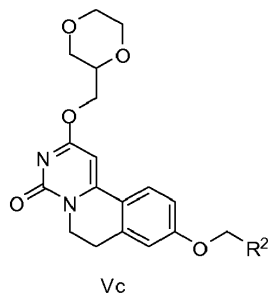
gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

65. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem Vb:



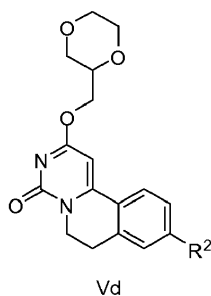
gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

66. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem Vc:



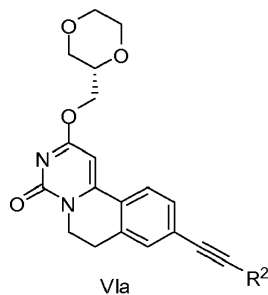
gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

5 67. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem Vd:



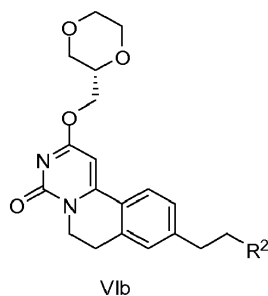
gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

68. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIa:



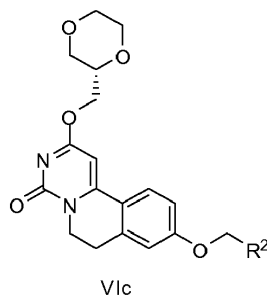
10 gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

69. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIb:



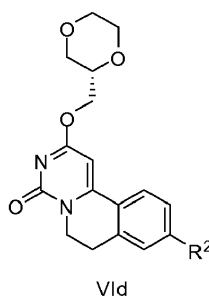
gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

70. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIc:



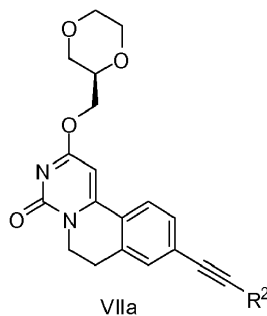
gdzie R² oznacza jak opisano poprzednio.

5 71. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIId:



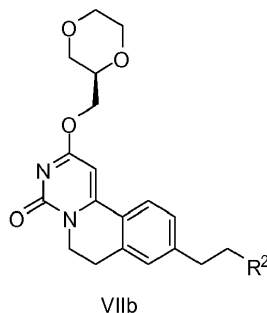
gdzie R² oznacza jak opisano poprzednio.

72. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIIa:



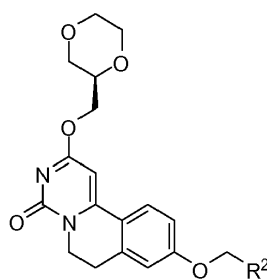
gdzie R² oznacza jak opisano poprzednio.

10 73. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIIb:



gdzie R² oznacza jak opisano poprzednio.

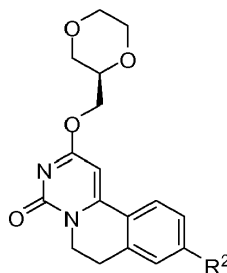
74. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIIc:



VIIc

gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

75. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek jest zgodny ze wzorem VIId:



VIId

gdzie R^2 oznacza jak opisano poprzednio.

- 5 76. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 64, 65, 68, 69, 72 lub 73, gdzie R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil.
77. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 64, 65, 68, 69, 72 lub 73, gdzie R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil podstawiony jedną grupą R^5 .
78. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 77, gdzie R^5 oznacza ugrupowanie okso, lub R^6 , gdzie R^6 oznacza OH lub C_{1-6} alkil.
- 10 79. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 76, 77 lub 78, gdzie R^2 oznacza cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl lub cykloheksyl.
80. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 66, 67, 70, 71, 74 lub 75, gdzie R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O.
- 15 81. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 66, 67, 70, 71, 74 lub 75, gdzie R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 .
- 20 82. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 81, gdzie R^6 jest wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podstawionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7} cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu.
- 25 83. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 80, 81 lub 82, gdzie R^2 oznacza furanyl, tienyl, oksazolil, tiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil, pirydynyl, pirazynyl, pirymidynyl, indanyl lub indazolil.
84. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 66, 67, 70, 71, 74 lub 75, gdzie R^2 oznacza C_{6-10} aryl.
- 30 85. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 66, 67, 70, 71, 74 lub 75, gdzie R^2 oznacza C_{6-10} aryl podstawiony jedną lub dwiema niezależnie wybranymi grupami R^6 .
86. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 85, gdzie R^6 jest wybrany spośród atomu fluorowca, CN, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksylu, -NHC(=O)- C_{1-4} alkilu i -C(=O)NR⁹R¹⁰ i każdy R^9 i R^{10} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu.
- 35

87. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 84, 85 lub 86, gdzie R^2 oznacza fenyl.

88. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związek stanowi 9-cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

89. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, zgodnie z punktem 1, gdzie związku nie stanowi 9-cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

KOMPOZYCJE FARMACEUTYCZNE

10 **[0154]** W przypadku stosowania związku według wynalazku jako środka farmaceutycznego, podaje się go zazwyczaj w postaci kompozycji farmaceutycznej. Takie kompozycje można wytwarzać w sposób dobrze znany w dziedzinie farmacji i obejmują one co najmniej jeden związek czynny. Ogólnie, związek według wynalazku podaje się w farmaceutycznie skutecznej ilości. Ilość związku faktycznie podawana będzie zazwyczaj określana przez lekarza, w świetle odpowiednich okoliczności, w tym stanu, który ma być leczony, wybranej drogi podawania, faktycznego podawanego związku, wieku, masy i odpowiedzi konkretnego pacjenta, nasilenia objawów u pacjenta i tym podobnych.

15 **[0155]** Kompozycje farmaceutyczne według wynalazku można podawać różnymi drogami, w tym doustnie, doodbytniczo, przezskórnie, podskórnie, dostawowo, dożylnie, domięśniowo, donosowo i przez inhalację. Zależnie od wskazanej drogi dostarczania, związek według niniejszego wynalazku korzystnie formuluje się jako kompozycje albo do wstrzykiwania albo podawania doustnego lub jako balsamy, jako lotiony lub jako plastry, wszystkie do podawania przezskórnego.

20 **[0156]** Kompozycje do podawania doustnego mogą przyjmować postać objętościowych ciekłych roztworów lub zawiesin albo sypkich proszków. Częściej, jednakże, kompozycje są oferowane w jednostkowych postaciach dawkowanych dla ułatwienia dokładnego dawkowania. Określenie „jednostkowe postacie dawkowane” odnosi się do fizycznie odrębnych jednostek odpowiednich jako dawki jednostkowe dla ludzi i innych ssaków, przy czym każda jednostka zawiera wstępnie określoną ilość substancji czynnej obliczoną dla wytworzenia pożądanego efektu terapeutycznego, wraz z odpowiednią farmaceutyczną zaróbką, podłożem lub nośnikiem. Typowe jednostkowe postacie dawkowane obejmują wcześniej napełnione, wcześniej odmierzone ampułki lub strzykawki z kompozycjami ciekłymi, albo pigułki, tabletki, kapsułki lub tym podobne w przypadku kompozycji stałych. W takich kompozycjach, związek według wynalazku stanowi zwykle składnik będący w mniejszej ilości

30 (od około 0,1 do około 50% wagowych lub korzystnie od około 1 do około 40% wagowych), a resztę stanowią różne podłoża lub nośniki i dodatki do przetwarzania pomocne w wytwarzaniu pożądanego postaci dawkowanej

35 **[0157]** Ciekłe postacie odpowiednie do podawania doustnego mogą obejmować odpowiednie wodne lub nieowodne podłoża z buforami, środkami do przeprowadzania w zawiesinę i środkami do dozowania, środkami barwiącymi, środkami smakowo/zapachowymi i tym podobnymi. Stałe postacie mogą obejmować, przykładowo, dowolny z następujących składników lub związków o podobnym charakterze: środek wiążący, taki jak celuloza mikrokryształiczna, guma tragakantowa lub żelatyna; zaróbkę, taką jak skrobia lub laktoza, środek powodujący rozpad, taki jak kwas alginowy, Primogel lub skrobia kukurydziana; środek smarujący, taki jak stearynian magnezu; środek poślizgowy, taki jak krzemionka koloidalna; środek słodzący, taki jak sacharoza lub sacharyna; lub środek smakowo/zapachowy, taki jak mięta pieprzowa, salicylan metylu lub pomarańczowy środek smakowo/zapachowy.

40 **[0158]** Kompozycje do wstrzykiwania są zazwyczaj na bazie jałowej soli fizjologicznej do wstrzykiwania lub soli fizjologicznej buforowanej fosforanem lub innych nośników do wstrzykiwania znanych w dziedzinie. Tak jak poprzednio, związek czynny w takich kompozycjach stanowi zazwyczaj składnik będący w mniejszej ilości, często od około 0,05 do

50 10% wagowych, a resztę stanowi nośnik do wstrzykiwania i tym podobne.

[0159] Kompozycje przezskórne zazwyczaj formułuje się jako miejscową maść lub krem zawierające składnik(i) czynny(e), ogólnie w ilości w zakresie od około 0,01 do około 20% wagowych, korzystnie od około 0,1 do około 20% wagowych, korzystnie od około 0,1 do około 10% wagowych i korzystnie od około 0,5 do około 15% wagowych. W przypadku formułowania jako maść, składniki czynne będą zazwyczaj łączone z podłożem maści albo parafinowym albo mieszalnym z wodą. Alternatywnie, składniki czynne można formułować w krem z, przykładowo podłożem kremu typu olej-w-wodzie. Takie preparaty przezskórne są dobrze znane w dziedzinie i ogólnie obejmują dodatkowe składniki dla zwiększenia penetracji przez skórę lub stabilności składników czynnych lub preparatu.

[0160] Związek według wynalazku można również podawać z użyciem urządzenia przezskórnego. Odpowiednio, podawanie przezskórne można realizować z użyciem plastra albo typu ze zbiorniczkiem albo z porowatą membraną, lub odmiany stałej matrycy.

[0161] Wyżej opisane składniki kompozycji możliwych do podawania doustnego, możliwych do wstrzykiwania lub możliwych do podawania miejscowo są jedynie reprezentatywne. Inne substancje, jak też techniki przetwarzania i tym podobne przedstawiono w Części 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. edycja, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

[0162] Związek według wynalazku można również podawać w postaciach o przedłużonym uwalnianiu lub z układów dostarczania leku o przedłużonym uwalnianiu. Opis reprezentatywnych substancji o przedłużonym uwalnianiu można znaleźć w Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0163] Następujące przykłady preparatów ilustrują reprezentatywne kompozycje farmaceutyczne, które można wytwarzać zgodnie z tym wynalazkiem. Niniejszy wynalazek, jednakże, nie jest ograniczony do następujących kompozycji farmaceutycznych.

Preparat 1 - Tabletki

[0164] Związek według wynalazku można mieszać jako suchy proszek z suchym żelatynowym środkiem wiążącym w stosunku wagowym w przybliżeniu 1:2. Niewielką ilość stearynianu magnezu można dodawać jako środek smarujący. Mieszaninę można formułować w 240-270 mg tabletki (80-90 mg czynnego związku amidowego na tabletkę) w tabletkarce.

Preparat 2 - Kapsułki

[0165] Związek według wynalazku można mieszać jako suchy proszek z rozcieńczalnikiem skrobiowym w stosunku wagowym w przybliżeniu 1:1. Mieszaninę można napełnić 250 mg kapsułki (125 mg czynnego związku amidowego na kapsułkę).

Preparat 3 - Ciecz

[0166] Związek według wynalazku (125 mg) można mieszać z sacharozą (1,75 g) i gumą ksantanową (4 mg) i otrzymaną mieszaninę można mieszać, przepuszczać przez sito U.S. nr 10 mesh, a następnie mieszać z uprzednio wytworzonym roztworem celulozy mikrokrystalicznej i soli sodowej karboksymetylocelulozy (11:89, 50 mg) w wodzie. Benzoesan sodu (10 mg), środek smakowo/zapachowy i środek barwiący można rozcieńczyć wodą i dodać z mieszaniną. Następnie można dodać wystarczającą ilość wody z mieszaniną. Następnie można dodać wystarczającą ilość wody dla wytworzenia całkowitej objętości 5 ml.

Preparat 4 - Tabletki

[0167] Związek według wynalazku można mieszać jako suchy proszek z suchym żelatynowym środkiem wiążącym w stosunku wagowym w przybliżeniu 1:2. Niewielką ilość stearynianu magnezu można dodawać jako środek smarujący. Mieszaninę formułuje się w 450-900 mg tabletki (150-300 mg czynnego związku amidowego) w tabletkarce.

Preparat 5 - Zastrzyk

[0168] Związek według wynalazku można rozpuszczać lub przeprowadzać w zawiesinę w buforowanym wodnym ośrodku do wstrzykiwania na bazie jałowej soli fizjologicznej do stężenia w przybliżeniu 5 mg/ml.

Preparat 6 - Miejscowy

[0169] Alkohol stearylowy (250 g) i białą wazelinę (250 g) można stopić w około 75°C, a

następnie dodać mieszaninę związku według wynalazku (50 g) metyloparabenu (0,25 g), propyloparabenu (0,15 g), laurylosiarczanu sodu (10 g) i glikolu propylenowego (120 g) rozpuszczoną w wodzie (około 370 g) i otrzymaną mieszaninę można mieszać aż do zestalenia.

5 **SPOSOBY LECZENIA**

[0170] Związek według wynalazku można stosować jako środek terapeutyczny do leczenia stanów u ssaków, które są przyczynowo związane lub przypisywane nieprawidłowej aktywności GPR84 i/lub nieprawidłowej ekspresji GPR84 i/lub nieprawidłowej dystrybucji GPR84.

10 **[0171]** Odpowiednio, związek i kompozycje farmaceutyczne według wynalazku znajdują zastosowanie jako środki terapeutyczne do profilaktyki i/lub leczenia stanów zapalnych (np. choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, choroby płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, 15 chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych, u ssaków, w tym u ludzi.

[0172] Odpowiednio, w jednym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania jako lek.

[0173] W innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania do wytwarzania leku.

[0174] W jeszcze innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza sposób leczenia ssaka 25 mającego lub zagrożonego wystąpieniem choroby tu ujawnionej. W szczególnym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza sposób leczenia ssaka mającego lub zagrożonego wystąpieniem stanów zapalnych (np. choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, choroby płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neuro- 30 zapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych, u ssaków, w tym u ludzi.

[0175] W jednym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania jako lek 35 do profilaktyki i/lub leczenia stanów zapalnych. W określonej postaci, stan zapalny jest wybrany spośród choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i idiopatycznego włóknienia płuc (IPF).

[0176] W innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub 40 kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania do wytwarzania leku do profilaktyki i/lub leczenia stanów zapalnych. W określonej postaci, stan zapalny jest wybrany spośród choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i idiopatycznego włóknienia płuc (IPF).

45 **[0177]** W dodatkowym sposobie aspektów leczenia, niniejszy wynalazek dostarcza sposoby leczenia i/lub profilaktyki ssaka podatnego na lub dotkniętego stanami zapalnymi, który to sposób obejmuje podawanie skutecznej ilości związku według wynalazku lub jednej lub 50 większej liczby kompozycji farmaceutycznych tu opisanych. W określonej postaci, stan zapalny jest wybrany spośród choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i idiopatycznego włóknienia płuc (IPF).

[0178] W innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza sposób leczenia ssaka mającego

lub zagrożonego wystąpieniem choroby wybranej spośród stanów zapalnych (przykładowo choroby zapalnej jelit (IBD), reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia naczyń, choroby płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) i chorób śródmiąższowych płuc (np. idiopatycznego włóknienia płuc (IPF))), stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.

[0179] W jednym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania jako lek do profilaktyki i/lub leczenia stanów neurozapalnych, zespołu Guillaina-Barrégo (GBS), stwardnienia rozsianego, zwyrodnienia aksonalnego, autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia.

[0180] W innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania do wytwarzania leku do profilaktyki i/lub leczenia stanów neurozapalnych, zespołu Guillaina-Barrégo (GBS), stwardnienia rozsianego, zwyrodnienia aksonalnego, autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia.

[0181] W dodatkowym sposobie aspektów leczenia, niniejszy wynalazek dostarcza sposoby leczenia i/lub profilaktyki ssaka podatnego na lub dotkniętego stanami neurozapalnymi, zespołem Guillaina-Barrégo (GBS), stwardnieniem rozsianym, zwyrodnieniem aksonalnym, autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia, który to sposób obejmuje podawanie skutecznej ilości związku według wynalazku lub jednej lub większej liczby kompozycji farmaceutycznych tu opisanych.

[0182] W jednym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania jako lek do profilaktyki i/lub leczenia choroby zakaźnej. W określonej postaci, choroba zakaźna jest wybrana spośród sepsy, posocznicy, endotoksemii, zespołu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS), zapalenia żołądka, zapalenia jelit, zakaźnego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy, gruźlicy i innych zakażeń obejmujących zakażenia przykładowo, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, szczepami enterobakterii.

[0183] W innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania do wytwarzania leku do profilaktyki i/lub leczenia choroby zakaźnej. W określonej postaci, choroba zakaźna jest wybrana spośród sepsy, posocznicy, endotoksemii, zespołu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS), zapalenia żołądka, zapalenia jelit, zakaźnego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy, gruźlicy i innych zakażeń obejmujących zakażenia przykładowo, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, szczepami enterobakterii.

[0184] W dodatkowym sposobie aspektów leczenia, niniejszy wynalazek dostarcza sposoby leczenia i/lub profilaktyki ssaka podatnego na lub dotkniętego chorobą zakaźną, który to sposób obejmuje podawanie skutecznej ilości związku według wynalazku lub jednej lub większej liczby kompozycji farmaceutycznych tu opisanych. W określonej postaci, choroba zakaźna jest wybrana spośród sepsy, posocznicy, endotoksemii, zespołu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS), zapalenia żołądka, zapalenia jelit, zakaźnego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy, gruźlicy i innych zakażeń obejmujących zakażenia przykładowo, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, szczepami enterobakterii.

[0185] W jednym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania jako lek do profilaktyki i/lub leczenia chorób autoimmunologicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych. W określonej postaci, choroby autoimmunologiczne i/lub choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych są wybrane spośród POCHP, astmy, łuszczycy, tocznia rumieniowatego układowego, cukrzycy typu I, zapalenia naczyń i choroby zapalnej jelit.

[0186] W innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub

kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania do wytwarzania leku do profilaktyki i/lub leczenia chorób autoimmunologicznych i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych. W określonej postaci, choroby autoimmunologiczne i/lub choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych są wybrane spośród POCHP, astmy, łuszczycy, toczenia rumieniowatego układowego, cukrzycy typu I, zapalenia naczyń i choroby zapalnej jelit.

[0187] W dodatkowym sposobie aspektów leczenia, niniejszy wynalazek dostarcza sposoby leczenia i/lub profilaktyki ssaka podatnego na lub dotkniętego chorobami autoimmunologicznymi i/lub chorobami związanymi z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych, który to sposób obejmuje podawanie skutecznej ilości związku według wynalazku lub jednej lub większej liczby kompozycji farmaceutycznych tu opisanych. W określonej postaci, choroby autoimmunologiczne i/lub choroby związane z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych są wybrane spośród POCHP, astmy, łuszczycy, toczenia rumieniowatego układowego, cukrzycy typu I, zapalenia naczyń i choroby zapalnej jelit.

[0188] W jednym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania jako lek do profilaktyki i/lub leczenia chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych. W określonej postaci, choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne są wybrane spośród niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy, chorób przytarczyc, cukrzycy, chorób gruczołów nadnerczy (w tym zespołu Cushinga i choroby Addisona), zaburzeń czynności jajników (w tym zespołu policystycznych jajników), mukowiscydozy, fenyloketonurii (PKU), cukrzycy, hiperlipidemii, dny i krzywicy.

[0189] W innym aspekcie, niniejszy wynalazek dostarcza związek według wynalazku lub kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek według wynalazku do stosowania do wytwarzania leku do profilaktyki i/lub leczenia chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych. W określonej postaci, choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne są wybrane spośród niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy, chorób przytarczyc, cukrzycy, chorób gruczołów nadnerczy (w tym zespołu Cushinga i choroby Addisona), zaburzeń czynności jajników (w tym zespołu policystycznych jajników), mukowiscydozy, fenyloketonurii (PKU), cukrzycy, hiperlipidemii, dny i krzywicy.

[0190] W dodatkowym sposobie aspektów leczenia, niniejszy wynalazek dostarcza sposoby leczenia i/lub profilaktyki ssaka podatnego na lub dotkniętego chorobami endokrynologicznymi i/lub metabolicznymi, który to sposób obejmuje podawanie skutecznej ilości związku według wynalazku lub jednej lub większej liczby kompozycji farmaceutycznych tu opisanych. W określonej postaci, choroby endokrynologiczne i/lub metaboliczne są wybrane spośród niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy, chorób przytarczyc, cukrzycy, chorób gruczołów nadnerczy (w tym zespołu Cushinga i choroby Addisona), zaburzeń czynności jajników (w tym zespołu policystycznych jajników), mukowiscydozy, fenyloketonurii (PKU), cukrzycy, hiperlipidemii, dny i krzywicy.

[0191] Jako kolejny aspekt wynalazku dostarcza się związek według wynalazku do stosowania jako lek zwłaszcza w leczeniu lub zapobieganiu wyżej wymienionym stanom i chorobom. Dostarcza się tu również zastosowanie związku do wytwarzania leku do leczenia lub zapobiegania jednemu z wyżej wymienionych stanów i chorób.

[0192] Konkretny schemat niniejszego sposobu obejmuje podawanie osobnikowi cierpiącemu na stan zapalny skutecznej ilości związku według wynalazku przez okres wystarczający do zmniejszenia poziomu stanu zapalnego u osobnika, a korzystnie zakończenia procesów odpowiedzialnych za wspomniane zapalenie. Specjalna postać sposobu obejmuje podawanie skutecznej ilości związku według wynalazku osobnikowi cierpiącemu lub podatnemu na rozwój stanu zapalnego, przez okres wystarczający odpowiednio do zmniejszenia lub zapobieżenia zapaleniu u wspomnianego pacjenta, a korzystnie zakończenia procesów odpowiedzialnych za wspomniane zapalenie.

[0193] Poziomy dawki do wstrzykiwania mieszczą się w zakresie od około 0,1 mg/kg/h do

co najmniej 10 mg/kg/h, wszystkie dla od około 1 do około 120 h i zwłaszcza 24 do 96 h. Można również podawać wstępnie napełniony bolus w ilości od około 0,1 mg/kg do około 10 mg/kg lub więcej, dla osiągnięcia odpowiednich poziomów stanu ustalonego. Maksymalna całkowita dawka nie powinna przekraczać około 2 g/dobę dla 40 do 80 kg pacjenta

5 będącego człowiekiem.

[0194] Dawki przezskórne są ogólnie dobierane tak, aby zapewnić podobne lub niższe stężenie we krwi niż uzyskiwane z użyciem dawek do wstrzykiwania.

[0195] Gdy jest stosowany w zapobieganiu wystąpieniu stanu, związek według wynalazku będzie podawany pacjentowi, który jest narażony na ryzyko wystąpienia stanu, zazwyczaj na podstawie zaleceń i pod nadzorem lekarza, w opisanych powyżej dawkach. Pacjenci zagrożeni rozwojem określonego stanu na ogół obejmują osoby mające rodzinną historię choroby lub osoby, które zostały zidentyfikowane przez badania genetyczne lub badania przesiewowe, jako szczególnie podatne na rozwój stanu.

[0196] Związek według wynalazku może być podawany jako jedyny środek czynny lub może być podawany w połączeniu z innymi środkami terapeutycznymi, w tym innymi związkami wykazującymi taką samą lub podobną aktywność terapeutyczną i które są określone jako bezpieczne i skuteczne dla takiego wspólnego podawania. W określonej postaci, wspólne podawanie dwóch (lub większej liczby) środków pozwala na stosowanie znacznie niższych dawek każdego z nich, zmniejszając tym samym efekty uboczne.

[0197] W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania stanowi zapalnemu; konkretne środki obejmują, choć nie są do nich ograniczone, środki immunoregulujące np. azatioprynę, kortykosteroidy (np. prednizolon lub deksametazon), cyklofosfamid, cyklosporynę A, takrolimus, Mykofenolan Mofetylu, muromonab-CD3 (OKT3, np. Orthocolone®), ATG, aspirynę, acetaminofen, ibuprofen, naproksen i piroksydam.

[0198] W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania zapaleniu stawów (np. reumatoidalnemu zapaleniu stawów); konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie, leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), steroidy, syntetyczne DMARDS (na przykład, ale nie wyłącznie, metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, auranofinę, aurotiojabłczan sodu, penicylaminę, chlorochinę, hydroksychlorochinę, azatioprynę i cyklosporynę), oraz biologiczne leki DMARDS (na przykład, ale nie wyłącznie, Infliksymab, Etanercept, Adalimumab, Rytuksymab, Golimumab, Certolizumab pegol, Tocilizumab, blokery interleukiny 1 i Abatacept).

[0199] W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania chorobom autoimmunologicznym; konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie: glukokortykoidy, środki cytostatyczne (np. analogi puryny), środki alkilujące (np. iperyty azotowe (cyklofosfamid), nitrozomoczniki, związki platyny, i inne), antymetabolity (np. metotreksat, azatioprynę i merkaptopurynę), antybiotyki cytotoksyczne (np. daktynomycynę antracykliny, mitomycynę C, bleomycynę i mitramycynę), przeciwciała (np. monoklonalne przeciwciała anty-CD20, anty-CD25 lub anty-CD3 (OTK3), Atgam® i Thymoglobuline®), cyklosporynę, takrolimus, rapamycynę (sirolimus), interferony (np. IFN-β), białka wiążące TNF (np. infliksymab (Remicade™), etanercept (Enbrel™) lub adalimumab (Humira™)), mykofenolan, Fingolimod i Myriocynę.

[0200] W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania chorobom zakaźnym; konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie, antybiotyki. W konkretnej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania zakażeniom dowolnego organu w ludzkim organizmie; konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie: aminoglikozydy, ansamycyny, karbacefem, karbapenemy, cefalosforyny, glikopeptydy, linkozamidy, makrolidy, monobaktamy, nitrofurany, penicyliny, polipeptydy, chinolony, sulfonamidy, tetracykliny, środki przeciw-mykobakteryjne, jak też chloramfenikol, fosfomycynę, linezolid, metronidazol, mupirocynę, rifamycynę, tiamfenikol i tinidazol.

[0201] W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem

terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania zapaleniu naczyń, przy czym konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie, sterydy (przykładowo prednizon, prednizolon), cyklofosfamid i ostatecznie antybiotyki w przypadku zakażeń skórnych (przykładowo cefaleksynę)

5 **[0202]** W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania IPF, przy czym konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie, pirfenidon i bosentan.

10 **[0203]** W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania astmie i/lub nieżytowi nosa i/lub POCHP; konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie: agonistów adrenoceptora β_2 (np. salbutamol, lewalbuterol, terbutalinę i bitolterol), epinefrynę (do inhalacji lub tabletki), środki przeciwocholinergiczne (np. bromek ipratropium), glukokortykoidy (do podawania doustnego lub do inhalacji), agonistów β_2 o przedłużonym działaniu (np. salmeterol, formoterol, bambuterol, i doustny albuterol o przedłużonym uwalnianiu), połączenia steroidów do inhalacji i leków rozszerzających oskrzela o przedłużonym działaniu (np. flutikazon/salmeterol, budesonid/formoterol), antagonistów i inhibitorów syntezy leukotrienów (np. montelukast, zafirlukast i zileuton), inhibitory uwalniania mediatora (np. kromoglikan i ketotyfen), inhibitory fosfodiesterazy-4 (np. Roflumilast), biologiczne regulatory odpowiedzi IgE (np. omalizumab), środki przeciwhistaminowe (np. cetyryzynę, cinnaryzynę, feksofenadynę), środki zwężające naczynia (np. oksymetazolinę, ksylometazolinę, nafazolinę i tramazolinę).

20 **[0204]** Dodatkowo, związek według wynalazku można podawać w połączeniu z terapiami z terapiami stosowanymi w nagłych przypadkach w przypadku astmy i/lub POCHP, przy czym takie terapie obejmują podawanie tlenu lub helioksu, salbutamolu lub terbutaliny (ewentualnie w połączeniu ze środkiem przeciwocholinergicznym (np. ipratropium) w nebulizacji, sterydów systemowych (doustnie lub dożylnie, np. prednizonu, prednizolonu, metyloprednizolonu, deksametazonu lub hydrokortyzonu), dożylnie salbutamolu, niespecyficznych beta-agonistów, wstrzykiwanych lub do inhalacji (np. epinefryny, izoetaryny, izoproterenolu, metaproterenolu), środków przeciwocholinergicznymi (IV lub w nebulizacji, np. glikopirołanu, atropiny, ipratropium), metyloksantyn (teofiliny, aminofiliny, bamifiliny), środków znieczulających do inhalacji, które mają działanie rozszerzające oskrzela (np. izofluranu, halotanu, enfluranu), ketaminy i dożylnego siarczanu magnezu.

30 **[0205]** W jednej postaci, związek według wynalazku podaje się wspólnie z innym środkiem terapeutycznym do leczenia i/lub zapobiegania chorobie zapalnej jelit (IBD); przy czym konkretne środki obejmują, ale nie wyłącznie: glukokortykoidy (np. prednizon, budesonid) syntetyczne modyfikujące chorobę środki immunomodulatorowe (np. metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, meزالazyne, azatiopryna, 6-merkaptopurynę i cyklosporynę) i biologiczne modyfikujące przebieg choroby środki immunomodulatorowe (infliksymab, adalimumab, rituksymab i abatacept).

40 **[0206]** Wspólne podawanie obejmuje dowolne sposoby dostarczania pacjentowi dwóch lub większej liczby środków terapeutycznych w ramach tego samego reżimu leczenia, co będzie oczywiste dla specjalisty. Chociaż dwa lub większą liczbę środków można podawać równocześnie w pojedynczym preparacie, nie ma to zasadniczego znaczenia. Środki można podawać w różnych preparatach i w różnym czasie.

OGÓLNE PROCEDURY SYNTEZY

45 **Ogólnie**

50 **[0207]** Związek według wynalazku można wytworzyć z łatwo dostępnych materiałów wyjściowych stosując poniższe ogólne sposoby i procedury. Oczywiście będzie, że tam gdzie podane są typowe lub korzystne warunki procesu (tj. temperatura reakcji, czasy, stosunki molowe reagentów, rozpuszczalniki, ciśnienie itd.), mogą być również stosowane inne warunki procesu, o ile nie stwierdzono inaczej. Optimum warunków reakcji może się zmieniać w zależności od poszczególnych stosowanych reagentów lub rozpuszczalnika, ale takie warunki mogą być określone przez specjalistę w dziedzinie drogą rutynowych procedur optymalizacji.

[0208] Ponadto, dla specjalisty w dziedzinie będzie oczywiste, że konieczne może być zastosowanie tradycyjnych grup zabezpieczających w celu zabezpieczenia pewnych grup funkcyjnych przed podleganiem niepożądanym reakcjom. Dobór odpowiedniej grupy zabezpieczającej dla konkretnej grupy funkcyjnej, a także warunki odpowiednie dla zabezpieczania i usuwania są dobrze znane w dziedzinie. Przykładowo, szereg grup zabezpieczających i ich wprowadzanie i usuwanie, opisano w T. W. Greene i P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; wydanie 4. poprawione (2006) i odniesieniach tam cytowanych.

[0209] Poniższe sposoby przedstawiono szczegółowo w odniesieniu do wytwarzania reprezentatywnego 6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu jak tu wskazano. Związek według wynalazku może być wytworzony przez specjalistę w dziedzinie syntezy organicznej ze znanych lub dostępnych w handlu materiałów wyjściowych i reagentów.

[0210] Wszystkie reagenty były jakości handlowej i zostały użyte tak jak je otrzymano, bez dalszego oczyszczania, o ile nie stwierdzono inaczej. Do prowadzenia reakcji w obojętnej atmosferze użyto bezwodnych rozpuszczalników dostępnych w handlu. We wszystkich innych przypadkach użyto rozpuszczalników o jakości reagentów, o ile nie stwierdzono inaczej. Chromatografię kolumnową prowadzono na wzorcu krzemionkowym (30-70 μm). Chromatografię cienkowarstwową prowadzono z zastosowaniem płytek F-254 uprzednio pokrytych żel krzemionkowym 60 (grubość 0,25 mm). Widma ^1H NMR rejestrowano z użyciem spektrometru Bruker Advance 400 NMR (400 MHz lub spektrometru Bruker Advance 300 NMR (300 MHz). Przesunięcia chemiczne (δ) dla widm ^1H NMR podano w częściach na milion (ppm) względem tetrametylosilanu (δ 0,00) lub odpowiedniego pikę rozpuszczalnika resztkowego jako wzorca wewnętrznego. Multipletowość podano jako singlet (s), dublet (d), dublet dubletu (dd), triplet (t), kwartet (q), multiplet (m) i szeroki (br). Widmo MS z elektrorozpylaniem otrzymano z użyciem albo spektrometru Waters platform LC/MS, albo Agilent 1100 Seria LC/MSD. Analityczna LMCS: użyte kolumny, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1mm ID x 50mm L lub Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1mm ID x 30mm L lub Waters XBridge C18 3,5 μm , 2,1mm ID x 50mm L. We wszystkich sposobach stosuje się gradienty MeCN/H₂O. MeCN i H₂O zawierają albo 0,1% kwas mrówkowy albo NH₃ (10 mM). Preparatywna LCMS: użyta kolumna, Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 30mm ID x 100mm L. We wszystkich sposobach stosuje się gradienty albo MeOH/H₂O, albo MeCN/H₂O. MeOH, MeCN i H₂O zawierają albo 0,1% kwas mrówkowy albo 0,1% dietyloaminę. Analityczna chiralna LC: użyte kolumny, Chiralpak IA 5 μm 250 x 4,6 mm. Ogrzewanie mikrofalami prowadzono za pomocą Biotage Initiator.

Tabela 1: Lista skrótów stosowanych w sekcji doświadczalnej

μl	mikrolitr	DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
AcOH	Kwas octowy	DME	Dimetoksyetan
Aq.	wodny	DMF	N,N'-dimetyloformamid
ATP	Adenozyno-5'-trifosforan	DMSO	Dimetylosulfotlenek
BINAP	2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl	DPBS	Roztwór soli buforowany fosforanem Dulbecco
Boc	tert-butyloksykarbonyl	DPPF	1,1'-Bis(difenylofosfono)ferrocen
Boc ₂ O	Diwęglan di-tert-butylu	EtOAc	Octan etylu
br s		Et ₂ O	Eter dietylowy
Oblicz.	obliczona	eq.	równoważnik
kat.	katalityczna ilość	g	gram

D	dublet
Dd	Dublet dubletu
DCC	N,N'-dicykloheksylokarbo-diimid
DCE	1,2-Dichloroetan
DCM	Dichlorometan
DIAD	Azodikarboksylan diizopropylu
DIPEA	N,N-diizopropylloetylo-amina

GTP γ S	guanozyno-5'-O-[gamma-tio]trifosforan
h	godzina
H	Heptan
HPLC	Wysokosprawna chromatografia cieczowa
<i>i</i> PrOH	izopropanol
<i>i</i> Pr ₂ O	Eter diizopropylowy

KHMS	Heksametylodisilazan potasu
LCMS	Chromatografia cieczowa ze spektrometrią mas
L	Litr
M	multiplet
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitryl
MeI	Jodek metylu
MEK	Keton metylowo-etylowy
Mg	miligram
Min	minuta
mL	mililitr
Mmol	milimol
MS	Spektrometria mas
MW	Masa cząsteczkowa
MW (oblicz.)	Masa cząsteczkowa obliczona
MW (zaobs.)	Masa cząsteczkowa zaobserwowana
NADP	Fosforan dinukleotydu nikoty-noamidoadeninowego
NEAA	Aminokwas endogeny
NMP	<i>N</i> -metylo-2-pirolidon

zaobs.	zaobserwowano
Pd(OAc) ₂	Octan palladu(II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenylfosfino)pallad(0)
Pd/C	Pallad na węglu 10%
ppm	części na milion
q	kwadruplet
obr/min	obroty na minutę
RT	Temperatura pokojowa
Rt	czas retencji
RuPhos	2-Dicykloheksylofosfino-2',6'-di- <i>i</i> -propoksy-1,1'-bifenyl
s	singlet
SM	Materiał wyjściowy
spA	Zbliżeniowy test scyntylacyjny
SPE	Ekstrakcja do fazy stałej
STAB	triacetoksyborowodorek sodu
t	triplet
TBAF	Fluorek tetra- <i>n</i> -butyloamonu
TEA	Trietyloamina
TFA	Kwas trifluorooctowy

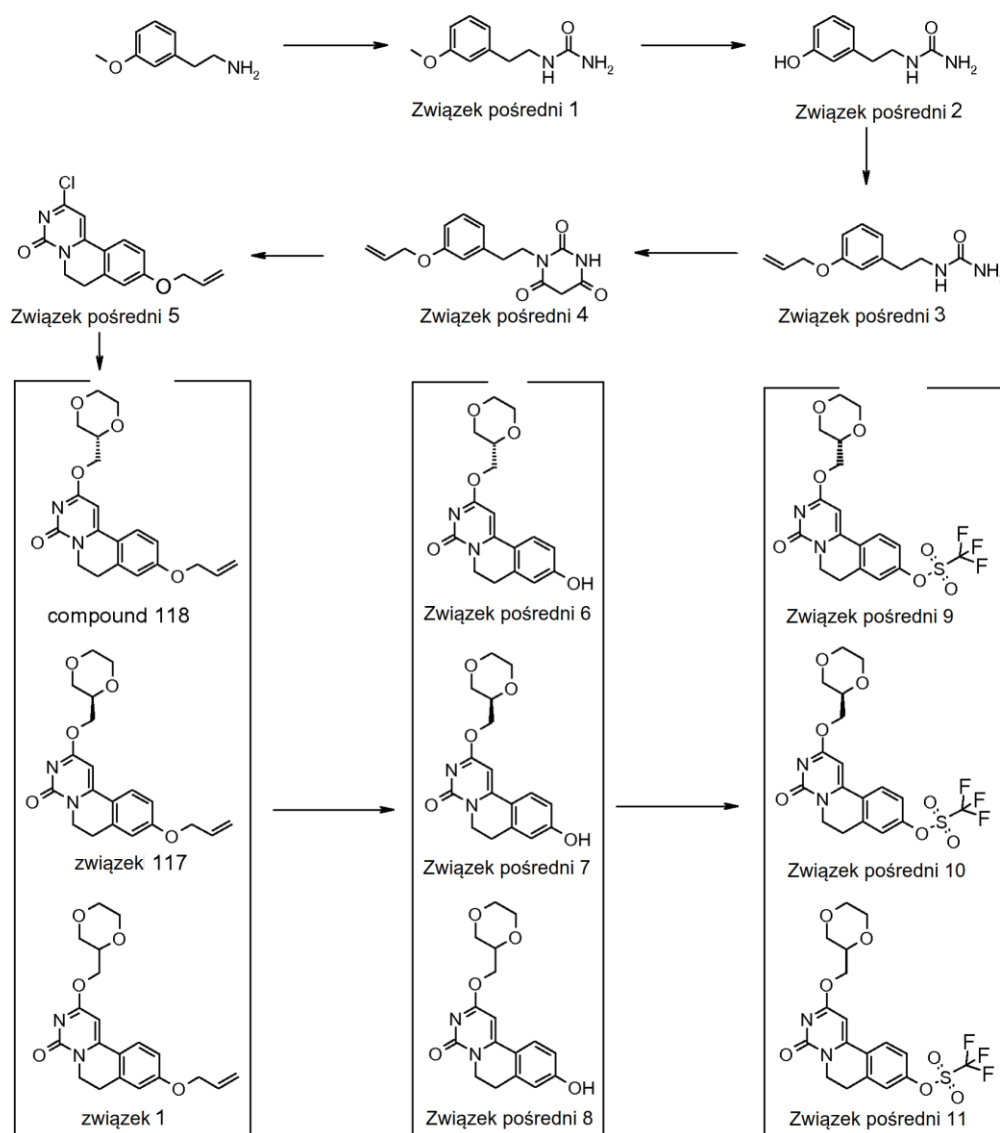
NMR	Magnetyczny rezonans jądrowy
-----	------------------------------

THF	Tetrahydrofuran
TLC	Chromatografia ciekowa-stwowa

Ogólny sposób syntezy

Związki pośrednie

[0211] Związki pośrednie do wytwarzania związków według wynalazku można wytwarzać zgodnie z następującymi schematami.



5 Związek pośredni 1: [2-(3-metoksyfenylo)etylo]mocznik

[0212] Roztwór 3-metoksyfenetyloaminy (100 g, 661,3 mmola, 1 równ.), mocznika (157,3 g, 2619,0 mmola, 4 równ.), AcOH (36 ml) i aq. HCl (12 ml) w H₂O (800 ml) ogrzewano w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin przez 5 dni. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT, substancję stałą odsączono, przemyto wodą i wysuszono z wytworzeniem związku pośredniego 1.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,82-6,77 (3H, m), 5,10 (1H, br s), 4,52 (2H, br), 3,81 (1H, s), 3,42 (2H, br t), 2,80 (2H, t)

Związek pośredni 2: [2-(3-hydroksyfenylo)etylo]mocznik

[0213] Roztwór związku pośredniego 1 (72 g, 370,7 mmola) w stężonym HBr (500 ml) ogrzewano w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin przez noc. Mieszaninę

reakcyjną doprowadzono do zasadowego pH przez dodanie NaHCO_3 i ekstrahowano EtOAc . Warstwę organiczną wysuszono nad MgSO_4 i zatężono pod próżnią z wytworzeniem związku pośredniego 2.

(^1H , $\text{MeOD-}d_4$) δ (ppm): 7,15 (1H, t), 6,76-6,68 (3H, m), 3,40-3,36 (2H, t), 2,77-2,74 (2H, t)

Związek pośredni 3: [2-(3-alliloksyfenilo)etylo]mocznik

[0214] Do roztworu związku pośredniego 2 (45 g, 249,7 mmola, 1 równ.) i K_2CO_3 (103,5 g, 749,1 mmola, 3 równ.) w bezwodnym DMF (300 ml) w atmosferze azotu, dodano bromek allilu (50,5 ml, 499,4 mmola, 2 równ.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 2,5 dnia, następnie DMF odparowano do suchej masy. Pozostałość rozpuszczono w EtOAc , przemyto nasyconym Na_2CO_3 , solanką, wysuszono nad MgSO_4 i zatężono pod próżnią z wytworzeniem związku pośredniego 3.

(^1H , $\text{MeOD-}d_4$) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,87-6,81 (3H, m), 6,16-6,06 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,29 (1H, dd), 4,59-4,57 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,80 (2H, t)

Związek pośredni 4: 1-[2-(3-alliloksyfenilo)etylo]pirymidyno-2,4,6-trion

[0215] Sód (20,06 g, 872 mmola, 1 równ.) rozpuszczono w EtOH (1,4 l). Dodano malonian dietylu (132,4 ml, 872 mmola, 1 równ.) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin przez 1h. Dodano związek pośredni 3 (96 g, 436 mmola, 0,5 równ.) w EtOH (300 ml) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin przez 12 h. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT, dodano 1N wodny roztwór HCl i osad przesączono, przemyto wodą i wysuszono z wytworzeniem związku pośredniego 4.

(^1H , CDCl_3) δ (ppm): 8,40 (1H, br s), 7,25 (1H, t), 6,88-6,82 (3H, m), 6,14-6,04 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,32 (1H, dd), 4,58-4,56 (2H, m), 4,13 (2H, t), 3,64 (2H, s), 2,92 (2H, t)

MW (oblicz.): 288,3; MW (zaobs.): 289,3 ($M + 1$)

Związek pośredni 5: 9-alliloksy-2-chloro-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0216] Roztwór związku pośredniego 4 (20 g, 69,4 mmola, 1 równ.) w POCl_3 (150 ml) mieszano w 50°C przez 3 dni. POCl_3 odparowano pod próżnią i pozostałość rozpuszczono w DCM i zadano nasyconym NaHCO_3 . Warstwę organiczną przemyto wodą, wysuszono nad MgSO_4 i zatężono z wytworzeniem związku pośredniego 5.

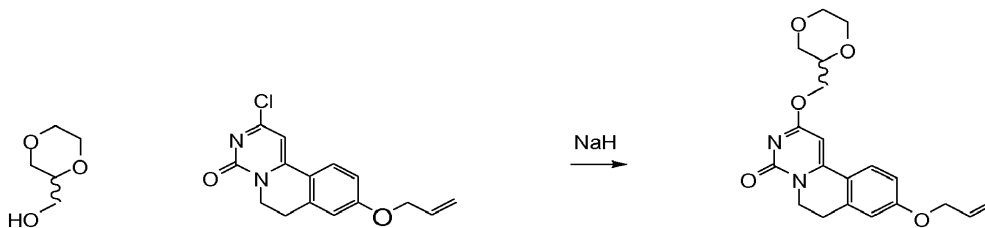
(^1H , CDCl_3) δ (ppm): 7,71 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,71 (1H, s), 6,13-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,67-4,65 (2H, m), 4,27 (2H, t), 3,05 (2H, t)

MW (oblicz.): 288,7; MW (zaobs.): 289,3 ($M+1$)

Ogólne sposoby

Ogólny sposób A:

[0217]



[0218] Do roztworu NaH (2 równ., 60% w oleju mineralnym) w bezwodnym DCM w 0°C dodaje się 2-hydroksymetylo[1,4]dioksan (2 równ.) o odpowiedniej chiralności, po 15 min dodaje się związek pośredni 5 (1 równ.) w 0°C i mieszaninę reakcyjną miesza się w RT aż do zakończenia reakcji. Nasycony NH_4Cl dodaje się do mieszaniny reakcyjnej, warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad MgSO_4 i zatęży. Pożądany produkt oczyszcza się metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym.

[0219] 2-Hydroksymetylo[1,4]dioksan, (R) 2-hydroksymetylo[1,4]dioksan i (S) 2-hydroksymetylo[1,4]dioksan są dostępne w handlu lub można je w łatwy sposób wytwarzać [Young Kim i in. ; Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2667-2679].

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem A:

Związek 118: 9-alliloksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0220] Roztwór (R) 2-hydroksymetylo-[1,4]dioksanu (56,6 g, 479 mmoli, 2 równ.) i NaH (19,9 g, 479 mmola, 2 równ., 60% w oleju mineralnym) w bezwodnym DCM (300 ml) mieszało przez 30 min w 0°C. Związek pośredni 5 (69,2 g, 240 mmoli, 1 równ.) w roztworze w bezwodnym DCM (700 ml) dodano w 0°C. Mieszaninę reakcyjną mieszało przez 2 h. Dodano nasycony NH₄Cl, warstwę organiczną przemyto wodą, wysuszono nad MgSO₄ i odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym (MeOH/DCM) z wytworzeniem związku **118**.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,15-6,03 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,37 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,51-4,39 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,06-3,98 (1H, m), 3,92-3,47 (6H, m), 3,01 (2H, t)

Związek 1: 9-alliloksy-2-((-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0221] Związek **1** wytworzono z użyciem ogólnego sposobu **A** wychodząc z 2-hydroksymetylo[1,4]dioksanu.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,11-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,35 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,491-4,40 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,02-3,99 (1H, m), 3,90-3,46 (6H, m), 3,00 (2H, t)

MW (oblicz.): 370,4; MW (zaobs.): 371,4 (M+1)

Związek 117: 9-alliloksy-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

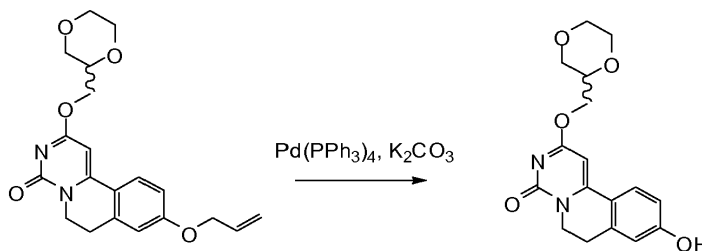
[0222] Związek **117** wytworzono z użyciem ogólnego sposobu **A** wychodząc z (S) 2-hydroksymetylo-[1,4]dioksanu.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,31 (1H, s), 6,12-6,04 (1H, m), 5,49 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,50-4,42 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,04-4,00 (1H, m), 3,91-3,50 (6H, m), 3,01 (2H, t)

MW (oblicz.): 370,4; MW (zaobs.): 371,2 (M+1)

Ogólny sposób B:

[0223]



[0224] Do zawiesiny związku **1**, **117** lub **118** (1 równ.) w mieszaninie DCM/MeOH (1/1) dodaje się K₂CO₃ (2 równ.) i Pd(PPh₃)₄ (0,05 równ.). Mieszaninę reakcyjną odgazowuje się przed mieszanieniem w RT. Po ukończeniu dodaje się wodę do mieszaniny reakcyjnej i warstwę wodną oddziela się. pH wodnego roztworu nastawia się na pH 1 z użyciem 2M wodnego roztworu HCl. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy z wytworzeniem związku pośredniego **6**, **7** lub **8**.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem B:

Związek pośredni 6: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-hydroksy-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0225] Do zawiesiny związku **118** (31,15 g, 84,2 mmola, 1 równ.) w mieszaninie DCM/MeOH (1/1, 800 ml) dodano K₂CO₃ (23,2 g, 138,2 mmola, 2 równ.) i Pd(PPh₃)₄ (4,86 g, 4,21 mmola, 0,05 równ.). Mieszaninę reakcyjną mieszało w RT przez 2 h. Dodano wodę (800 ml) i warstwę wodną oddzielono. pH wodnego roztworu nastawia się na pH 1 z użyciem 2 M wodnego roztworu HCl. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy z wytworzeniem związku pośredniego **6**.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,25-4,23

(2H, m), 3,99 (2H, t), 3,87-3,75 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,30 (1H, m), 2,91 (2H, t)

MW (oblicz.): 330,4; MW (zaobs.): 331,3 (M+1)

Związek pośredni 7: 2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-hydroksy-6,7-dihidropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0226] Związek pośredni 7 wytworzono z użyciem ogólnego sposobu B wychodząc ze związku 117.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,44 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m), 3,98 (2H, t), 3,87-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

Związek pośredni 8: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-hydroksy-6,7-dihidropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0227] Związek pośredni 8 wytworzono z użyciem ogólnego sposobu B wychodząc ze związku 1.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m); 3,99 (2H, t), 3,88-3,73 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

MW (oblicz.): 330,4; MW (zaobs.): 331,0 (M+1)

Ogólny sposób C:

[0228] Roztwór związku pośredniego 6, 7 lub 8 (1 równ.), N-fenilo-bis(trifluorometanosulfonoimidu) (1,2 równ.) i Et₃N (1,3 równ.) w DCM w atmosferze azotu miesza się w RT aż do zakończenia reakcji. Mieszaninę reakcyjną zatęża się i surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z iPrOH z wytworzeniem związku pośredniego 9, 10 lub 11.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem C:

Związek pośredni 9: ester 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylowy kwasu trifluorometanosulfonowego

[0229] Roztwór związku pośredniego 6, (24 g, 72,7 mmola, 1 równ.), N-fenilo-bis(trifluorometanosulfonoimidu) (31,15 g, 87,2 mmola, 1,2 równ.) i Et₃N (13,2 ml, 94,4 mmola, 1,3 równ.) w DCM (700 ml) w atmosferze azotu miesza się w RT przez noc. Mieszaninę reakcyjną zatęża się. Surową substancję rozтворя się w iPrOH (75 ml), ogrzewa w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin i chłodzi do RT. Po dwóch dniach w RT, substancję stałą odsącza się i suszy z wytworzeniem związku pośredniego 9.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,42 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,06-4,01 (1H, m), 3,89-3,69 (5H, m), 3,52 (1H, m), 3,11 (2H, t)

Związek pośredni 10: ester 2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylowy kwasu trifluorometanosulfonowego

[0230] Związek pośredni 10 wytworzono z użyciem ogólnego sposobu C wychodząc ze związku pośredniego 7.

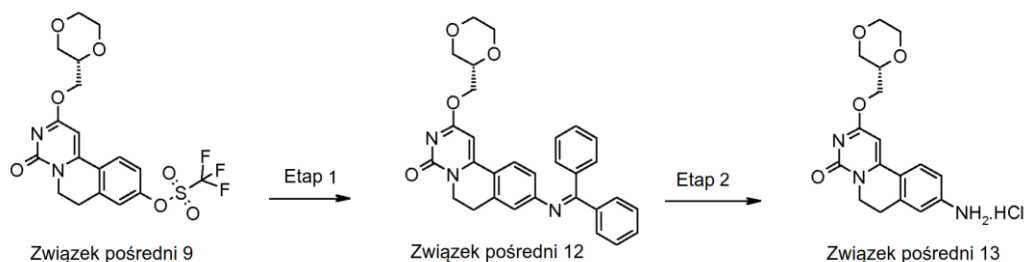
[0231] (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,41 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,05-4,00 (1H, m), 3,91-3,66 (5H, m), 3,52 (1H, t), 3,11 (2H, t)

Związek pośredni 11: ester 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylowy kwasu metanosulfonowego

[0232] Związek pośredni 11 wytworzono z użyciem ogólnego sposobu C wychodząc ze związku pośredniego 8.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 6,75 (1H, s), 4,28-4,26 (2H, m), 4,04 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,81-3,75 (2H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,53-3,47 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 3,10 (t, 2H)

MW (oblicz.): 462,4; MW (zaobs.): 463,3 (M+1)



Związek pośredni 13: chlorowodorek 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu

Etap 1: 9-(Benzhydrylidenoamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 12)

- 5 **[0233]** Roztwór związku pośredniego **9** (1 g, 2,16 mmola, 1 równ.), Pd(OAc)₂ (24 mg, 0,11 mmola 0,05 równ.), Cs₂CO₃ (2,11 g, 6,48 mmola, 3 równ.) BINAP (134 mg, 0,21 mmola, 0,1 równ.) i benzofenonoiminy (587 mg, 3,24 mmola, 1,5 równ.) w toluenie (20 ml) ogrzewano w 150°C w mikrofali przez 45 min. Rozpuszczalnik odparowano do suchej masy i surową mieszaninę rozтворzono w wodzie i ekstrahowano EtOAc. Warstwę organiczną wysuszono nad MSO₄ i zatężono pod próżnią. 9-(Benzhydrylidenoamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on, związek pośredni **12** otrzymano po oczyszczaniu metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym i natychmiast użyto w następnym etapie.

15 *Etap 2: chlorowodorek 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu (Związek pośredni 13)*

- [0234]** Do roztworu związku pośredniego **12** w minimalnej ilości DCM/ Et₂O dodano 2N HCl w Et₂O (4 ml). Osad odsączono i wysuszono z wytworzeniem związku pośredniego **13**. (¹H, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,82 (1H, d), 7,45 (3H, br), 6,68 (1H, d), 6,67 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,32 (2H, d), 3,99 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,82-3,35 (6H, m), 2,88 (2H, t)
20 MW (oblicz.): 329,4; MW (zaobs.): 330,2 (M+1)

Ogólny sposób D:

[0235]

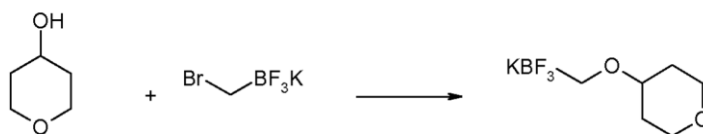


- [0236]** Odpowiedni alkohol (2 równ.) dodaje się do roztworu NaH (2 równ., 60% w oleju mineralnym) w THF w 0°C. Reakcję ogrzewa się do RT przez 30 min, następnie ochładza ponownie do 0°C. Metylotrifluoroboran bromu (1 równ.) dodaje się do mieszaniny reakcyjnej w jednej porcji i mieszaninę miesza się w RT od kilku godzin do 3 dni (monitoring przez ¹⁹F-NMR). Mieszaninę reakcyjną zadaje się roztworem KHF₂ (1,5 M, 3 równ.) i mieszaninę odparowuje się do suchej masy. Pozostałość przeprowadza się w zawiesinę w acetonie, odsącza się substancje nieorganiczne i przesącz odparowuje się do suchej masy. Pozostałość przeprowadza się zawiesinę w minimalnej ilości acetonu, dodaje się Et₂O i produkt otrzymuje się przez przesączanie.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem D:

Związek pośredni 14: trifluoroboran tetrahydro-2H-piran-4-olometylu

[0237]



Związek pośredni **14**

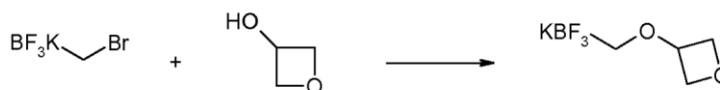
- 35 **[0238]** Tetrahydropiran-4-ol (152 mg, 1,49 mmola, 2 równ.) dodano do roztworu NaH (60 mg, 1,49 mmola, 2 równ., 60% w oleju mineralnym) w THF (4 ml) w 0°C. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do RT przez 30 min, następnie ochłodzono ponownie do 0°C. Metylotrifluoroboran bromu (150 mg, 0,75 mmola, 1 równ.) dodano do mieszaniny reakcyjnej w

jednej porcji i mieszaninę mieszano w RT przez 1 dzień (monitoring przez ^{19}F -NMR). Mieszaninę reakcyjną zadano roztworem KHF_2 (1,5 ml, 1,5 M, 3 równ.) i mieszaninę odparowano do suchej masy. Pozostałość przeprowadzono w zawiesinę w acetonie, odsączono substancje nieorganiczne i przesącz odparowano do suchej masy. Pozostałość przeprowadzono w zawiesinę w minimalnej ilości acetonu (1,5 ml) i dodano Et_2O (6 ml). Związek pośredni **14** otrzymano przed przesączanie.

(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,78 (2 H, d), 3,31 - 3,21 (2 H, m), 3,18 - 3,08 (1 H, m), 2,50 - 2,45 (2 H, m), 1,86 - 1,74 (2 H, m), 1,34 - 1,19 (2 H, m)

Związek pośredni 15: 3-oksyoksetanometylotrifluoroboran potasu

[0239]



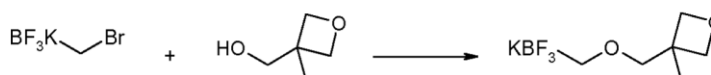
Związek pośredni **15**

[0240] Związek pośredni **15** wytworzono ogólnym sposobem **D** z użyciem oksetan-3-olu (odzyskano odczynnik trifluoroboranowy ze związkami nieorganicznymi zamiast przesączu).

(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,56 (2 H, s), 4,32 (3 H, d), 2,40 (2 H, d)

Związek pośredni 16: (3-metylo-3-metyloksyoksetanometylotrifluoroboran potasu

[0241]



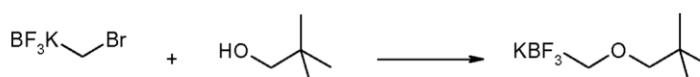
Związek pośredni **16**

[0242] Związek pośredni **16** wytworzono ogólnym sposobem **D** z użyciem (3-metyloksyoksetan-3-ylo)metanolu (odzyskano odczynnik trifluoroboranowy ze związkami nieorganicznymi zamiast przesączu).

(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,34 (2 H, d), 4,14 (2 H, d), 3,26 (2 H, s), 2,59 - 2,52 (2 H, m), 1,19 (3 H, s)

Związek pośredni 17: 2,2-dimetylopropyloksymetylotrifluoroboran potasu

[0243]



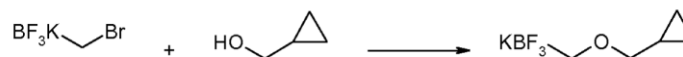
Związek pośredni **17**

[0244] Związek pośredni **17** wytworzono ogólnym sposobem **D** z użyciem 2,2-dimetylopropan-1-olu.

(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,88 (2 H, s), 2,51 - 2,45 (2 H, m), 0,83 (9 H, s)

Związek pośredni 18: cyklopropylometoksymetylotrifluoroboran potasu

[0245]



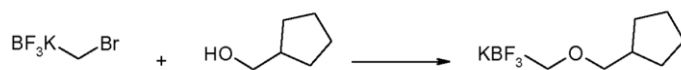
Związek pośredni **18**

[0246] Związek pośredni **18** wytworzono ogólnym sposobem **D** z użyciem cyklopropylo-metanolu.

(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,00 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 1,00 - 0,82 (1 H, m), 0,46 - 0,31 (2 H, m), 0,13 - 0,00 (2 H, m)

Związek pośredni 19: cyklopentylometoksymetylotrifluoroboran

[0247]



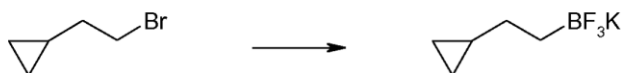
Związek pośredni 19

[0248] Związek pośredni 19 wytworzono ogólnym sposobem D z użyciem cyklopentylometanolu.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,04 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 2,08 - 1,94 (1 H, m), 1,47 (6 H, br. s.), 1,07 - 1,22 (2 H, m)

5 **Związek pośredni 20: 2-cyklopropyloetylotrifluoroboran potasu**

[0249]

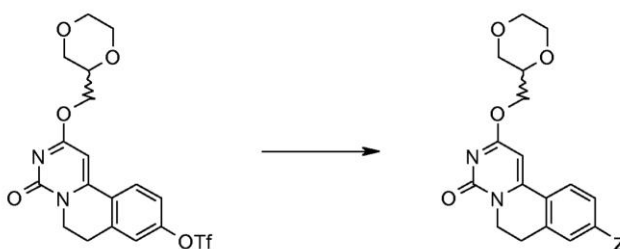


Związek pośredni 20

[0250] 2-szyjną kolbę okrągłodenną wyposażoną w chłodnicę zwrotną i wkraplacz napełniono Mg (193 mg, 8,05 mmola, 3 równ.) i Et₂O (1 ml) w atmosferze N₂. Dodano jedną kroplę czystego (2-bromoetylo)cyklopropanu, a następnie dwie krople dibromoetanu. Po pojawieniu się 1. pęcherzyków, dodano kroplami (2-bromoetylo)cyklopropan (400 mg, 2,68 mmola, 1 równ.) w Et₂O (5 ml). Po zakończeniu dodawania, otrzymaną zawiesinę mieszano w RT przez 1 h. W oddzielnej kolbie, przedmuchanej N₂, roztwór wykonany z B(OMe)₃ (0,45 ml, 4,02 mmola, 1,5 równ.) w THF (6 ml) ochłodzono do -78°C. Do tego roztworu zawiesinę bromku 2-cyklopropyloetylomagnezu dodano kroplami z użyciem podwójnie zakończonych igły. Mieszaninę pozostawiono do mieszania przez 1 h w -78°C i następnie ogrzewano do RT przez 1 h. Po ochłodzeniu mieszaniny do 0°C, nasycony roztwór wodny KHF₂ (2,5 ml, 4,5 M, 4,1 równ.) dodano kroplami i mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do RT. Po 30 min, roztwór zatężono pod próżnią. Wysuszone substancje stałe roztarto na proszek z użyciem gorącego acetonu i odsączono dla usunięcia nieorganicznych soli. Otrzymany przesącz zatężono i stałą pozostałość roztarto na proszek z użyciem Et₂O. 2-Cyklopropyloetylotrifluoroboran przesączono i wysuszone pod próżnią. (¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 - 0,92 (2 H, m), 0,66 - 0,53 (1 H, m), 0,27 - 0,21 (2 H, m), 0,067 - -0,07 (2 H, m), -0,117 - -0,17 (2 H, m)

Ogólny sposób E:

25 [0251]



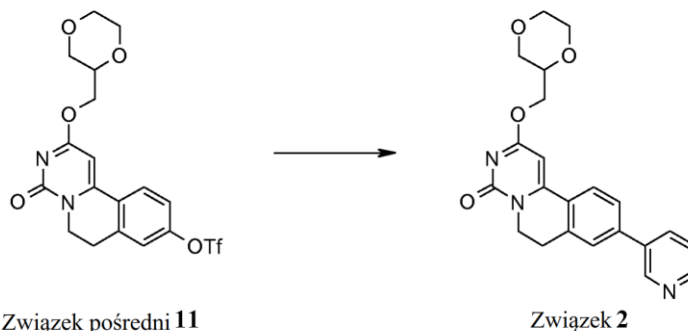
Związek pośredni 9, 10, 11

[0252] Fiolkę napełnia się związkiem pośrednim 9, 10 lub 11 (1 równ.), odpowiednim kwasem boronowym, estrem boronowym lub trifluoroboranem potasu (4,4 równ.), Cs₂CO₃ (2,6 równ.), (DPPF)PdCl₂.DCM (0,05 równ.) w 1,4-dioksanie/H₂O (10/1, obj./obj.) i mieszaninę odgazowuje się z użyciem N₂. Fiolkę zamyka się szczelnie i ogrzewa w 80°C. Po zakończeniu reakcji, fiolkę ochładza się do RT i mieszaninę reakcyjną albo przetwarza się, albo substancje lotne odparowuje się pod próżnią. Następnie otrzymuje się produkt po oczyszczaniu metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, preparatywnej TLC albo preparatywnej HPLC-MS.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem E:

35 **Związek 2: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-ylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on**

[0253]

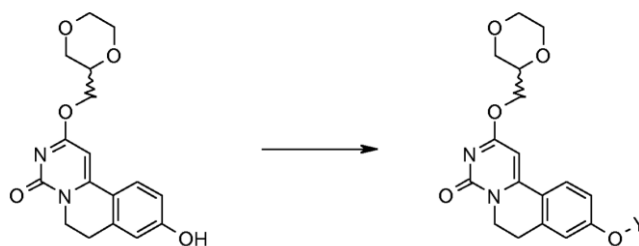


[0254] Fiolkę napełniono związkiem pośrednim **11** (84 mg, 0,074 mmola, 1 równ.), kwasem pirydyno-3-boronowym (40 mg, 0,327 mmola, 4,4 równ.), Cs_2CO_3 (62 mg, 0,190 mmola, 2,6 równ.), $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2\cdot\text{DCM}$ (3,3 mg, 0,004 mmola, 0,05 równ.) w 1,4-dioksanie (1 ml) i H_2O (0,1 ml), i mieszaninę odgazowano z użyciem N_2 . Fiolkę szczelnie zamknięto i ogrzewano w 80°C . Po 1h, fiolkę ochłodzono do RT i substancje lotne odparowano pod próżnią. Pozostałość następnie oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując 7,5% MeOH/DCM z wytworzeniem związku **2**.

$(^1\text{H}, \text{CDCl}_3)$ δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)

Ogólny sposób F:

[0255]

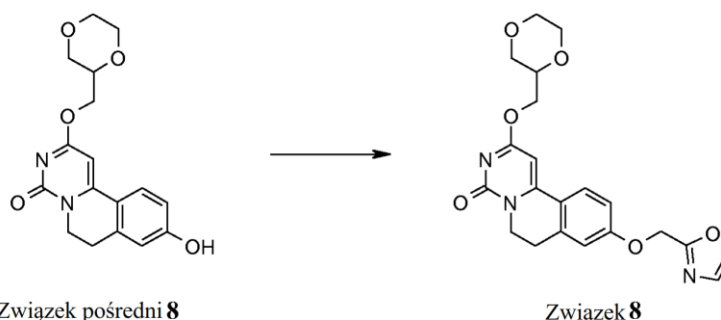


[0256] Roztwór związku pośredniego **6, 7** lub **8** (1 równ.), odpowiedniego środka do alkirowania (1,5 równ.), K_2CO_3 (2 równ.), KI (1 równ.) w MEK ogrzewa się w 80°C . Po zakończeniu reakcji, substancje lotne odparowuje się do suchej masy i pozostałość oczyszcza się metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym z wytworzeniem pożądanego produktu.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem F:

Związek 8: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksazol-2-ylometoksy)-6,7-dihidropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0257]



[0258] Roztwór związku pośredniego **8** (40 mg, 0,12 mmola, 1 równ.), 2-chlorometyloksazolu (21 mg, 0,18 mmola, 1,5 równ.), K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmola, 2 równ.), KI (20 mg, 0,12

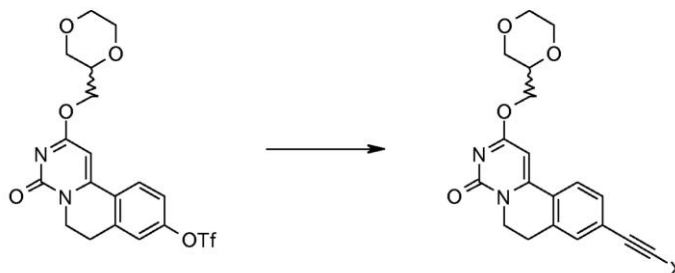
mmola, 1 równ.) w MEK (2 ml) ogrzewano w 80°C przez 16 h. Mieszaninę reakcyjną odparowano do suchej masy i pozostałość oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując 4% MeOH/DCM z wytworzeniem związku **8**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 - 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)

MW (oblicz.): 411,4; MW (zaobs.): 412,4 (M+1)

Ogólny sposób G:

[0259]



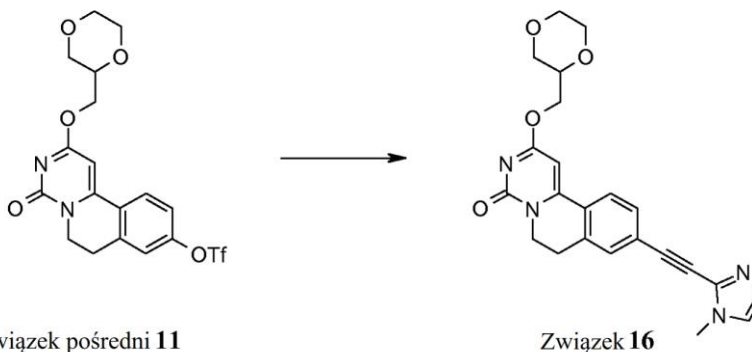
Związek pośredni **9, 10, 11**

[0260] Związek pośredni **9, 10, 11** (1 równ.) rozpuszcza się w DMF, dodaje się odpowiedni alkin (3 równ.), a następnie TEA (3,5 równ.) i mieszaninę odgazowuje się. Dodaje się Pd(PPh₃)₃Cl₂ (0,05 równ.) z CuI (0,2 równ.) i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w 80°C. Gdy reakcja dobiegnie końca, mieszaninę ochładza się do RT i albo rozтворяja się ją albo odparowuje się substancje lotne do suchej masy. Następnie po oczyszczaniu metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, preparatywnej TLC albo preparatywnej HPLC-MS otrzymuje się produkt.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem G:

Związek 16: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-imidazol-2-ylotynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0261]



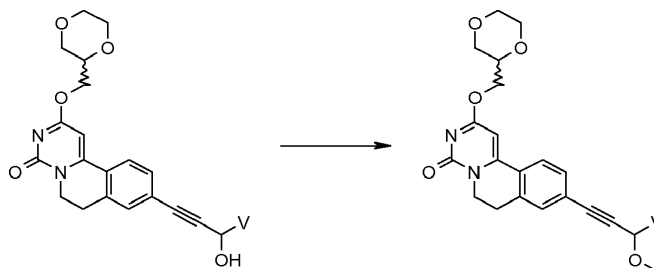
Związek pośredni **11**

Związek **16**

[0262] Związek pośredni **11** (1,4 g, 3,03 mmola, 1 równ.) rozpuszczono w DMF (20 ml), dodano 5-etynylo-1-metylo-1H-imidazol (0,92 ml, 9,09 mmola, 3 równ.), a następnie TEA (1,48 ml, 10,61 mmola, 3,5 równ.), Mieszaninę odgazowano i dodano Pd(PPh₃)₃Cl₂ (106 mg, 0,15 mmola, 0,05 równ.) z CuI (115 mg, 0,61 mmola, 0,2 równ.). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 80°C przez 16 h. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT i zadano solankę, następnie mieszaninę ekstrahowano EtOAc. Warstwę organiczną wysuszono nad MgSO₄ i rozpuszczalnik odparowano pod próżnią. Surowy produkt oczyszczono następnie metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 0 do 5% MeOH/DCM z wytworzeniem związku **16**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)

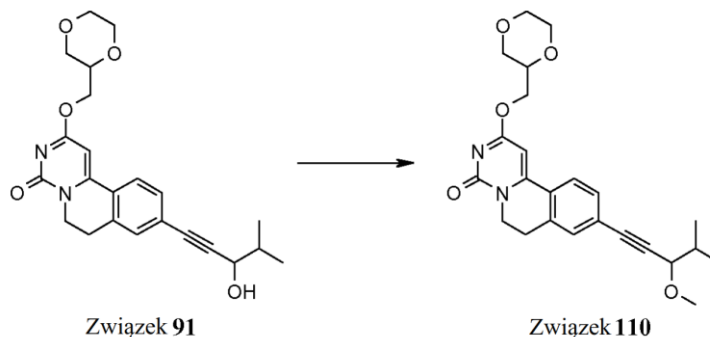
MW (oblicz.): 418,4; MW (zaobs.): 419,4 (M+1)

Ogólny sposób H:**[0263]**

[0264] tBuOK (3 równ.) dodaje się do roztworu odpowiedniego alkoholu acetylenowego (1 równ.) w THF, następnie dodaje się MeI (10 równ.) i mieszaninę reakcyjną miesza się w RT. Gdy reakcja dobiegnie końca, mieszaninę reakcyjną przesącza się i przesącz odparowuje się do suchej masy. Produkt otrzymuje się po oczyszczaniu metodą preparatywnej TLC.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem H:

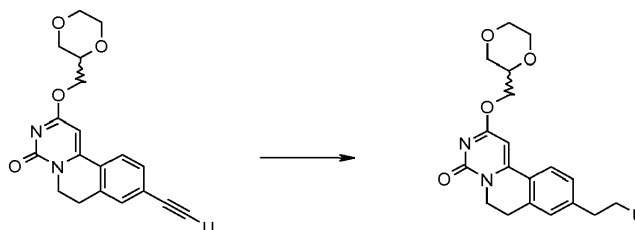
Związek 110: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0265]

[0266] tBuOK (5,19 mg, 0,046 mmola, 0,95 równ.) dodano do roztworu związku **90** (20 mg, 0,049 mmola, 1 równ.) w THF (2 ml), następnie dodano MeI (0,030 ml, 0,487 mmola, 10 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 16 h. Dodano nieco więcej tBuOK (11 mg, 0,097 mmola, 2 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano przez dodatkowy dzień. Mieszaninę reakcyjną przesączono i przesącz odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą preparatywnej TLC eluując z 2% MeOH/DCM z wytworzeniem związku **110**.

¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)

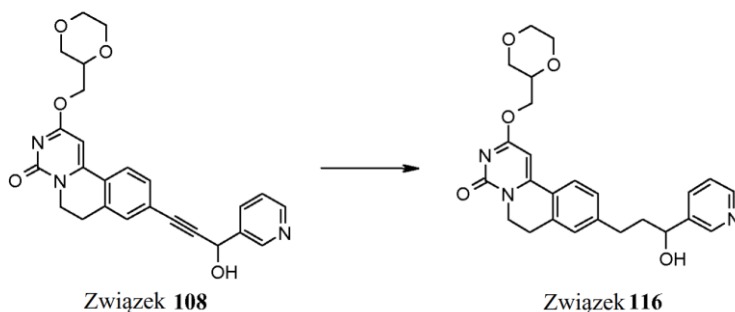
MW (oblicz.): 424,5; MW (zaobs.): 425,2 (M+1)

Ogólny sposób I:**[0267]**

[0268] Fiolkę napelnia się Pd/C (10% wag./wag.) i dodaje się roztwór odpowiedniego alkinu (1 równ.) w MeOH. Układ przedmucha się N₂ przed napełnieniem H₂, następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w RT aż do zakończenia reakcji. Mieszaninę reakcyjną przesącza się przez celit i przesącz odparowuje się do suchej masy. Czysty produkt otrzymuje się po oczyszczaniu metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, preparatywnej TLC albo preparatywnej HPLC-MS.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem I:

Związek 116: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-ylpropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on
[0269]

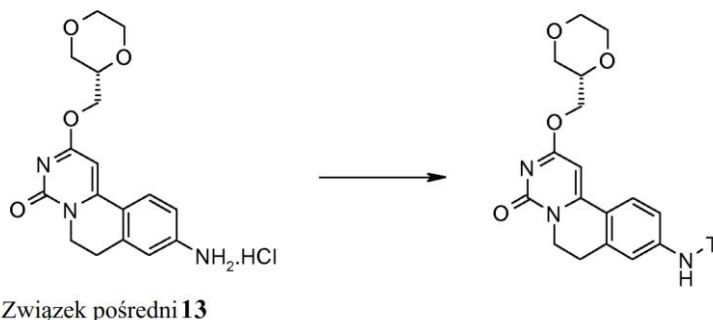


5 **[0270]** Fiolkę napełniono Pd/C (9 mg, 10% wag./wag.) i dodano roztwór związku **108** (87 mg 0,20 mmola, 1 równ.) w MeOH (10 ml). Układ przedmuchano N₂ przed napełnieniem H₂, następnie mieszaninę reakcyjną mieszano przez 16 h w RT. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit i przesącz odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą preparatywnej HPLC-MS z wytworzeniem związku **116**.

10 (¹H, CDCl₃) δ ppm 8,60 - 8,48 (2 H, m), 7,73 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,77 (1 H, dd), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 2,90 - 2,70 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 2,10 - 1,98 (1 H, m), 1,38 (1 H, t)

MW (oblicz.): 449,5; MW (zaobs.): 450,1 (M+1)

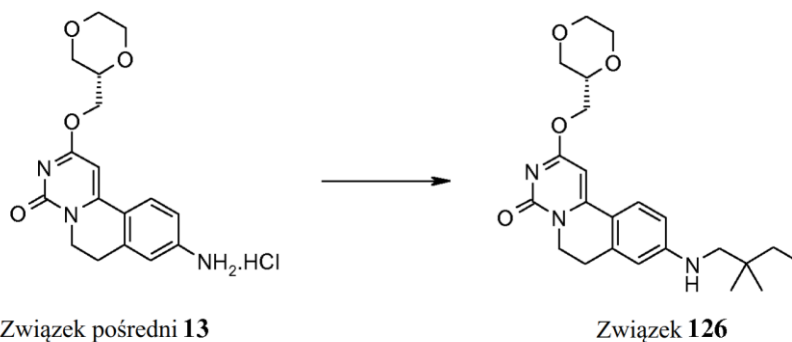
15 **Ogólny sposób J:**
[0271]



20 **[0272]** Związek pośredni **13** (1 równ.) rozpuszcza się w DMF, dodaje się odpowiedni aldehyd (4 równ.), a następnie KOH (1 równ.). Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 15 min w RT przed dodaniem STAB (10 równ.), mieszaninę następnie miesza się w RT aż do ukończenia reakcji. Następnie mieszaninę zadaje się solanką, poddaje ekstrakcji EtOAc, warstwę organiczną suszy się nad MgSO₄ i odparowuje do suchej masy. Oczyszczanie metodą preparatywnej HPLC-MS zapewnia odpowiedni produkt.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem J:

25 **Związek 126:** 9-(2,2-dimetylobutyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on
[0273]

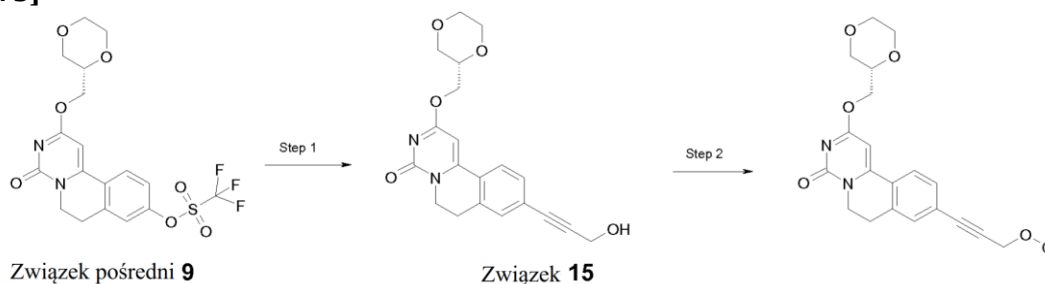


[0274] Związek pośredni 13 (50 mg, 0,14 mmola, 1 równ.) rozpuszczono w DMF (2 ml), dodano 2,2-dimetylobutanal (56 mg, 0,56 mmola, 4 równ.), a następnie KOH (8 mg, 0,14 mmola, 1 równ.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 15 min w RT przed dodaniem STAB (297 mg, 1,40 mmola, 10 równ.), mieszaninę następnie mieszano przez 2 dni w RT. Mieszaninę reakcyjną zadano solanką i mieszaninę ekstrahowano EtOAc. Warstwę organiczną wysuszone nad MgSO_4 i odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą preparatywną HPLC-MS z wytworzeniem związku 126.

$(^1\text{H}, \text{CDCl}_3)$ δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)
MW (oblicz.): 413,5; MW (zaobs.): 414,4 (M+1)

Ogólny sposób K:

[0275]



Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 15)

[0276] Związek pośredni 15 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on syntetyzowano ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 9 i prop-2-yn-1-olu.

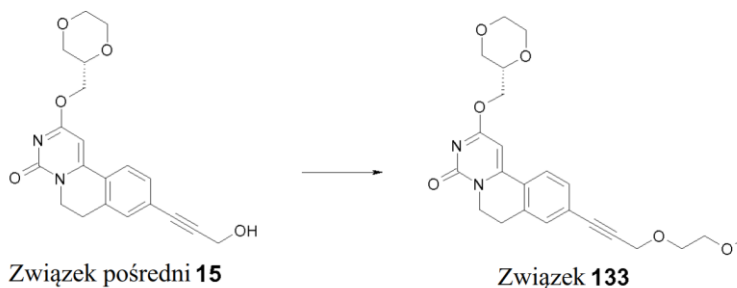
Etap 2:

[0277] Związek pośredni 15 (1 równ.) rozpuszcza się w mieszaninie THF/DMF (1/1), dodaje się NaH (1,1 równ., 60% w oleju mineralnym), a następnie odpowiedni środek do alki-lowania (1 równ.) i mieszaninę reakcyjną miesza się w 70°C. Gdy reakcja dobiegnie końca, mieszaninę przetwarza się z użyciem solanki i EtOAc, warstwę organiczną suszy się nad MgSO_4 i odparowuje do suchej masy. Oczyszczanie metodą preparatywną HPLC-MS do-szczą odpowiedni produkt.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem K:

Związek 133: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-metoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0278]



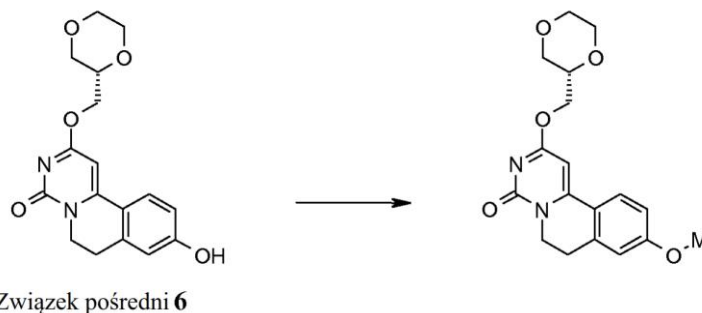
[0279] Związek pośredni **15** (92 mg, 0,25 mmola, 1 równ.) rozpuszczono w mieszaninie THF/DMF (6 ml, 1/1), dodano NaH (11 mg, 0,275 mmola, 1,1 równ., 60% w oleju mineralnym) a następnie 1-bromo-2-metoksyetan (35 mg, 0,25 mmola, 1 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 16 h, następnie w 70°C przez 1 dzień. Mieszaninę rozтворzono z użyciem solanki i EtOAc, warstwę organiczną wysuszono nad MgSO₄ i odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą preparatywnej HPLC-MS dla dostarczenia związku **133**.

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

MW (oblicz.): 426,5; MW (zaobs.): 427,4 (M+1)

Ogólny sposób L:

[0280]

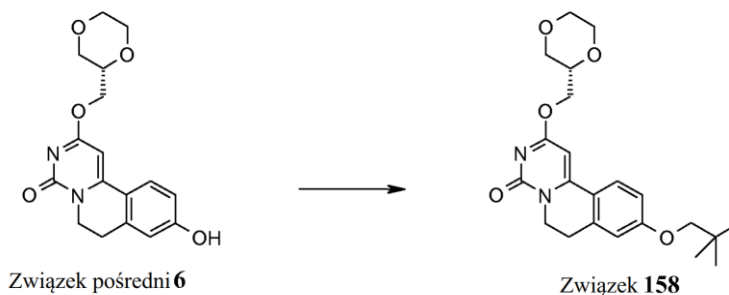


[0281] Do roztworu tBuOK (2,2 równ.) w DMF dodaje się kroplami roztwór związku pośredniego **6** (1 równ.) w DMF w 0°C i mieszaninę miesza się przez 1 h. Roztwór odpowiedniego środka do alkilowania (10 równ.) w DMF dodaje się kroplami do wcześniejszego roztworu w 0°C, następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w 80°C. Gdy reakcja dobiegnie końca, mieszaninę ochładza się do RT, zadaje wodą i poddaje ekstrakcji EtOAc. Połączone warstwy organiczne suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje do suchej masy. Produkt wydziela się przez oczyszczanie metodą preparatywnej TLC.

Ilustracyjna synteza zgodnie z ogólnym sposobem L:

Związek 158: 9-(2,2-dimetylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0282]



[0283] Do roztworu tBuOK (19 mg, 0,166 mmola, 1,1 równ.) w DMF (2 ml) dodano kroplami roztwór związku pośredniego **6** (50 mg, 0,151 mmola, 1 równ.) w DMF (2 ml) w 0°C

i mieszaninę mieszano przez 1 h. Roztwór 1-jodo-2,2-dimetylopropanu (0,021 ml, 0,159 mmola, 1,05 równ.) w DMF (2 ml) następnie dodano kroplami do wcześniejszego roztworu w 0°C i mieszaninę reakcyjną mieszano w 80°C przez 1 dzień. Dodano dodatkowe odczynniki, 1-jodo-2,2-dimetylopropan (0,4 ml, 10 równ.) i tBuOK (19 mg, 0,166 mmola, 1,1 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano w 80°C przez jeszcze jeden dzień. Mieszaninę ochłodzono do RT, zadano wodą i ekstrahowano EtOAc. Połączone warstwy organiczne przemyto solanką, wysuszono nad Na₂SO₄ i odparowano do suchej masy. Związek **158** otrzymano przez oczyszczanie metodą preparatywną TLC [DCM/MeOH, 98/2].
 (1H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,56 (1 H, d), 6,95 - 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,10 - 3,57 (8 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 1,05 (9H, s).
 MW (oblicz.): 400,5; MW (zaobs.): 401,2 (M+1)

Związki według wynalazku

[0284] Związki według wynalazku można wytwarzać jak opisano poniżej.

Związek 1: 9-Alliloksy-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0285] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 2: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-ylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0286] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 3: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-ylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0287] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu pirydyno-4-boronowego.

Związek 4: 2-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl.

[0288] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 2-cyjanofenyloboronowego.

Związek 5: 3-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl.

[0289] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 3-cyjanofenyloboronowego.

Związek 6: 4-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl.

[0290] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 4-cyjanofenyloboronowego.

Związek 7: [2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-yloksy]-acetonitryl.

[0291] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego **8** i bromoacetonitrylu, KI nie stosowano w doświadczeniu.

Związek 8: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksazol-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0292] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 9: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(pirydyn-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0293] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego **8** i chlorowodoru pirydyn-2-ylometanolu.

Związek 10: 9-(3,5-dichlorofenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0294] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 3,5-dichlorofenyloboronowego.

Związek 11: 9-benzofuran-2-ylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-

a]izochinolin-4-on.

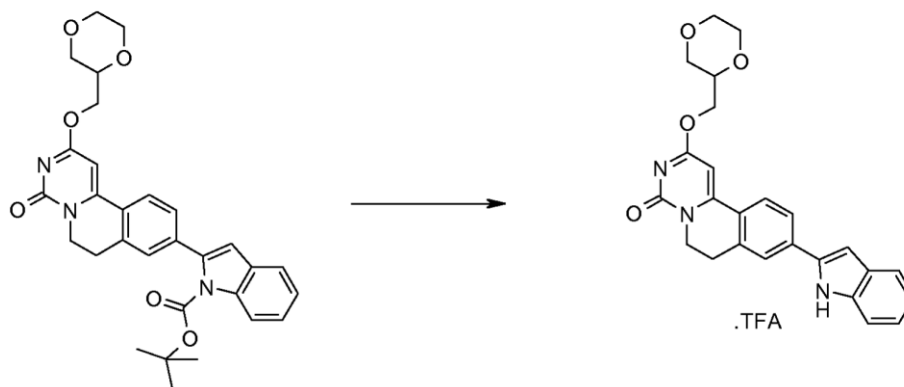
[0295] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 1-benzofuran-2-yloboronowego.

Związek 12: ester tert-butyloxy kwasu 2-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-yl]-indolo-1-karboksylowego

[0296] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 1-(tert-butoxykarbonylo)-1H-indol-2-iloboronowego.

Związek 13: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-2-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0297]



Związek 12

Związek 13

[0298] Związek **12** (57 mg, 0,11 mmola) rozpuszczono w mieszaninie DCM/TFA (1/1, 2 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 6h. Mieszaninę odparowano do suchej masy dla odzyskania związku **13** jako soli TFA.

(¹H DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)

MW (oblicz.): 429,5 MW (zaobs.): 430,5 (M+1)

Związek 14: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metoksypirydyn-3-yl)-6,7-mido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0299] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 2-metoksy-5-pirydynoboronowego.

Związek 15: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-trifluorometylopyrydyn-3-yl)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0300] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 2-(trifluorometylo)pyrydyno-5-boronowego.

Związek 16: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-3H-imidazol-4-iloetynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0301] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 17: 9-(5-tert-butylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0302] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego **8** i 5-(tert-butylo)-3-(chlorometylo)-1,2,4-oksadiazolu.

Związek 18: metyloamid kwasu 5-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-yl]-pyrydyno-2-karboksylowego.

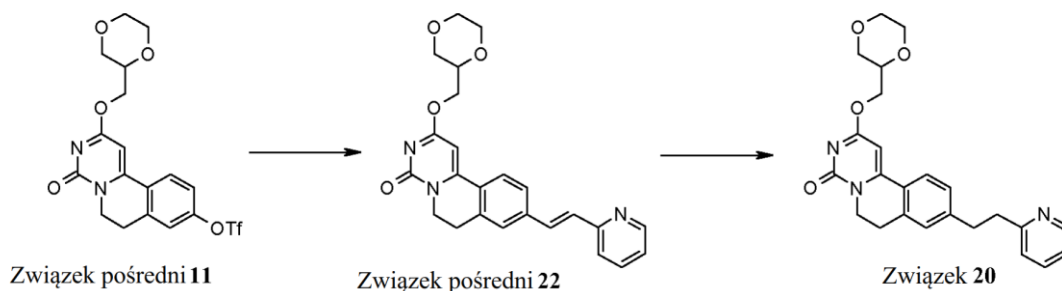
[0303] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 2-(N-metyloaminokarbonylo)pyrydyno-5-boronowego.

Związek 19: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pent-1-ynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0304] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego **11** i pent-1-ynu.

Związek 20: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirydyn-2-ylloetylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0305]



Etap 1: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-((E)-2-pirydyn-2-ylowinylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (związek pośredni 22).

[0306] Kolbę okrągłodenną napełniono związkiem pośrednim **11** (50 mg, 0,11 mmola, 1 równ.), 2-winylopirydyną (0,014 ml, 0,13 mmola, 1,2 równ.), (DPPF)PdCl₂.DCM (4,4 mg, 0,0054 mmola, 0,05 równ.) i TEA (0,03 ml, 0,22 mmola, 2 równ.) w atmosferze N₂, następnie zawartość kolby odgazowano. Następnie dodano DMF (2 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszano w 100°C przez 16 h. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT i odparowano do suchej masy, pozostałość następnie oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 0 do 3% MeOH/DCM w wyniku czego uzyskano związek pośredni **22** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-((E)-2-pirydyn-2-ylowinylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 8,66 - 8,59 (1 H, m), 7,74 - 7,53 (4 H, m), 7,46 (1 H, s), 7,39 (1 H, d), 7,30 - 7,15 (2 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,53 - 3,42 (1 H, m), 3,03 (2 H, m)

MW (oblicz.): 417,5; MW (zaobs.): 418,4 (M+1)

Etap 2: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirydyn-2-ylloetylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 20).

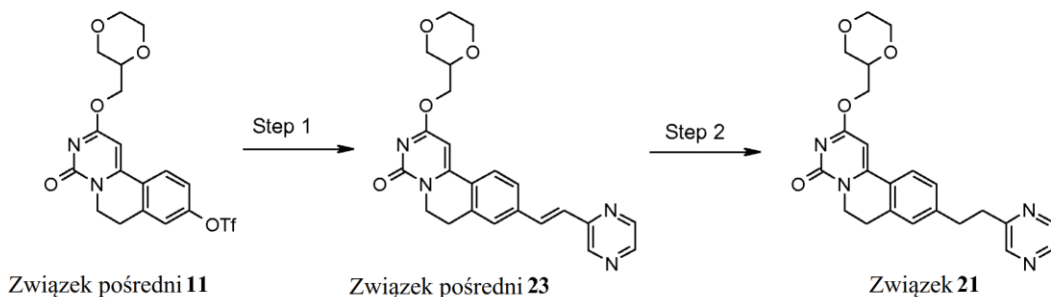
[0307] Kolbę okrągłodenną napełniono związkiem pośrednim **22** (45 mg, 0,11 mmola, 1 równ.), PtO₂ (6 mg, 0,025 mmola, 0,23 równ.) i dodano THF (2 ml). Układ przedmuchano N₂ przed napełnieniem H₂, następnie mieszaninę reakcyjną mieszano przez 16 h w RT. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez wkład guanidynowy do SPE i rozpuszczalnik odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 1 do 10% MeOH/DCM z wytworzeniem związku **20**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)

MW (oblicz.): 419,5; MW (zaobs.): 420,5 (M+1)

Związek 21: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirazyn-2-ylloetylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0308]



Etap 1: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-((E)-2-pirazyn-2-ylowinylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (związek pośredni 23).

- [0309] Kolbę okrągłodenną napełniono związkiem pośrednim **11** (50 mg, 0,11 mmola, 1 równ.), 2-winylopirydyną (0,014 ml, 0,13 mmola, 1,2 równ.), (DPPF)PdCl₂.DCM (4,4 mg, 0,0054 mmola, 0,05 równ.) i TEA (0,03 ml, 0,22 mmola, 2 równ.) w atmosferze N₂, następnie kolbę odgazowano. Następnie dodano DMF (2 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszano w 100°C przez 16 h. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT i odparowano do suchej masy, pozostałość następnie oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 0 do 4% MeOH/DCM, w wyniku czego uzyskano związek pośredni **23** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-((E)-2-pirazyn-2-ylowinylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.
- 10 (¹H, CDCl₃) δ ppm 8,69 (1 H, m), 8,63 - 8,58 (1 H, m), 8,49 (1 H, m), 7,84 - 7,71 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,30 - 4,22 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, m)
MW (oblicz.): 418,5; MW (zaobs.): 419,4 (M+1)
Etap 2: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirazyn-2-yl-oetylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 21).
- 15 [0310] Kolbę okrągłodenną napełniono związkiem pośrednim **23** (38 mg, 0,09 mmola, 1 równ.), PtO₂ (5 mg, 0,021 mmola, 0,23 równ.) i dodano THF (2 ml). Układ przedmuchano N₂ przed napełnieniem H₂ następnie mieszaninę reakcyjną mieszano przez 16 h w RT. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez wkład guanidynowy do SPE i rozpuszczalnik odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 1 do 10% MeOH/DCM z wytworzeniem związku **21**.
(¹H, CDCl₃) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,36 - 4,53 (2 H, m), 4,17 - 4,26 (2 H, m), 3,95 - 4,07 (1 H, m), 3,61 - 3,93 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)
MW (oblicz.): 420,5; MW (zaobs.): 421,5 (M+1)
Związek 22: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.
- 25 [0311] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E dla związku pośredniego **11** i z użyciem kwasu 5-indoliloboronowego.
- 30 **Związek 23:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksyfenylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.
[0312] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 2-metoksyfenyloboronowego.
- 35 **Związek 24:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metoksyperydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.
- 40 [0313] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 3-metoksy-5-pirydynoboronowego.
- Związek 25:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indazol-5-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.
- 45 [0314] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 1H-indazolo-5-boronowego.
- Związek 26:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.
- [0315] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 4-metoksyfenyloboronowego.
- 50 **Związek 27:** 3-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzamid.
- [0316] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 3-aminokarbonylofenyloboronowego.
- Związek 28:** 5-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-2-fluorobenzamid.
- [0317] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11**

i kwasu 3-(aminokarbonylo)-4-fluorobenzenoboronowego.

Związek 29: N-{3-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-yl]fenylo}acetamid.

5 **[0318]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E dla związku pośredniego 11 i z użyciem kwasu 3-acetamidofenyloboronowego.

Związek 30: 9-cyklopropyloetynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0319] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G dla związku pośredniego 11 i z użyciem etynylocyklopropanu.

10 **Związek 31:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-hydroksycyklopentyloetynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0320] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G dla związku pośredniego 11 i z użyciem 1-etynylocyklopentanolu.

15 **Związek 32:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirymidyn-5-yl-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0321] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E dla związku pośredniego 11 i z użyciem kwasu 5-pirymidynyloboronowego.

Związek 33: 9-cykloheks-1-enylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

20 **[0322]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i estru pinakolowego kwasu cyklohekseno-1-boronowego.

Związek 34: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

25 **[0323]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i estru pinakolowego kwasu 1-metyloindolo-5-boronowego.

Związek 35: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metylopirydyn-3-yl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0324] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i kwasu 6-metylopirydyn-3-yloboronowego.

30 **Związek 36:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-2-yl-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0325] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 11 i 2-etynylopirydyny.

35 **Związek 37:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0326] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 11 i 3-metoksypropynu.

Związek 38: 5-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-yl]-pent-4-ynonitryl.

40 **[0327]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 11 i pent-4-ynonitrylu.

Związek 39: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

45 **[0328]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 11 i prop-2-yn-1-olu.

Związek 40: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenyloetynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0329] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 11 i 1-etynylo-4-metoksybenzenu.

50 **Związek 41:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-yl-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0330] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego

11 i 3-etynylopirydyny

Związek 42: 4-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-N-metylobenzamid.

[0331] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 4-(N-metyloaminokarbonylo)fenyloboronowego.

Związek 43: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyfenylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0332] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 3-metoksyfenyloboronowego.

Związek 44: 9-(2-chlorofenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0333] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 2-chlorofenyloboronowego.

Związek 45: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0334] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego **11** i but-3-yn-1-olu.

Związek 46: 9-(1,5-dimetylo-1H-pirazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0335] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego **8** i 3-chlorometylo-1,5-dimetylo-1H-pirazolu.

Związek 47: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-pirazol-3-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido [6,1-a]izochinolin-4-on.

[0336] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego **8** i 3-chlorometylo-1-metylo-1H-pirazolu.

Związek 48: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-[1,2,4]oksadiazol-5-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0337] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego **8** i 5-chlorometylo-3-metylo-[1,2,4]oksadiazolu.

Związek 49: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-morfolin-4-ylofenylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0338] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 4-morfolinofenyloboronowego, z CsF jako zasadą i DMF jako rozpuszczalnikiem.

Związek 50: 3-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-4-fluorobenzamid.

[0339] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 5-karbamoilo-2-fluorobenzenoboronowego, z CsF jako zasadą i DMF jako rozpuszczalnikiem.

Związek 51: 3-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-5-fluorobenzamid.

[0340] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 3-(aminokarbonylo)-5-fluorobenzenoboronowego, z CsF jako zasadą i DMF jako rozpuszczalnikiem.

Związek 52: 9-(3,3-Dimetylobut-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0341] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego **11** i 3,3-dimetylobut-1-ynu.

Związek 53: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-yloetynylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0342] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego **11** i 4-etynylopirydyny.

Związek 54: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metyloizoksazol-5-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0343] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **F** z użyciem związku pośredniego **8** i 5-chlorometylo-3-metyloizoksazolu.

5 **Związek 55:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0344] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 2-metylobut-3-yn-2-olu.

10 **Związek 56:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0345] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 2-metoksy-3-pirydynyloboronowego.

Związek 57: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

15 **[0346]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i (cyjanometylo)trifluoroboranu potasu.

Związek 58: 9-(3,6-dihydro-2H-piran-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0347] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 3,6-dihydro-2H-pirano-4-boronowego.

20 **Związek 59:** 5-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-pirydyno-2-karbonitryl.

[0348] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 2-cyjanopirydyno-5-boronowego.

25 **Związek 60:** 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-izopropoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1 - a]izochinolin-4-on.

[0349] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 6-izopropoksypirydyno-3-boronowego.

Związek 61: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

30 **[0350]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 6-etoksypirydyno-3-boronowego.

Związek 62: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-morfolin-4-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

35 **[0351]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i 4-[5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)-2-pirydynylo]morfoliny.

Związek 63: 9-(2,3-dimetoksyfenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0352] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 2,3-dimetoksyfenyloboronowego.

40 **Związek 64:** 9-(3-chloro-2-metoksypirydyn-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0353] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i kwasu 3-chloro-2-metoksypirydyno-4-boronowego.

45 **Związek 65:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metylopirydyn-4-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0354] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 2-metylopirydyno-4-boronowego.

Związek 66: 3-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-izonikotynonitryl.

50 **[0355]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 4-cyjanopirydyno-3-boronowego.

Związek 67: 9-(2,5-dimetoksyfenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0356] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i kwasu 2,5-dimetoksyfenyloboronowego.

5 **Związek 68:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirydynyl-5'-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0357] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i 1-[5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)-2-pirydynylo]piperydyny.

10 **Związek 69:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0358] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i kwasu 2-etoksypirydyno-3-boronowego.

Związek 70: 9-(2,6-dimetoksypirydyn-3-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

15 **[0359]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i kwasu 2,6-dimetoksy-3-pirydynoboronowego.

Związek 71: 4-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-nikotynonitryl.

20 **[0360]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i estru pinakolowego kwasu 3-cyjanopirydyn-4-boronowego.

Związek 72: 9-tert-butoksymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0361] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i tert-butoksymetylotrifluoroboranu potasu.

25 **Związek 73:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirolidyn-1-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0362] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i 2-(pirolidyn-1-ylo)-3-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)pirydyny.

30 **Związek 74:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-pirolidyn-1-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0363] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego 11 i 2-(1-pirolidynylo)-5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)pirydyny.

Związek 75: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-fenylooksazol-2-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

35 **[0364]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 8 i 2-chlorometylo-5-fenylooksazolu.

Związek 76: 9-(5-tert-butylooksazol-2-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

40 **[0365]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 8 i 5-tert-butylo-2-chlorometylooksazolu.

Związek 77: 9-(5-cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0366] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 8 i 3-chlorometylo-5-cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazolu.

45 **Związek 78:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-etylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0367] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 8 i 3-chlorometylo-5-etylo-[1,2,4]oksadiazolu.

50 **Związek 79:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0368] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 8 i 3-chlorometylo-5-metylo-[1,2,4]oksadiazolu.

Związek 80: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-izopropyl-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0369] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **F** z użyciem związku pośredniego **8** i 3-chlorometylo-5-izopropyl-[1,2,4]oksadiazolu.

5 **Związek 81:** 9-cyklopentyl[etynyl]-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0370] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i etynylcyklopentanu.

10 **Związek 82:** 9-cykloheksyl[etynyl]-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0371] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i etynylcykloheksanu.

Związek 83: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynyl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

15 **[0372]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 3-metylobut-1-ynu.

Związek 84: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-heks-1-ynyl-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

20 **[0373]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i heks-1-ynu.

Związek 85: 9-[3-(benzylometyloamino)prop-1-ynyl]-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0374] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i benzylometylprop-2-ynylaminy.

25 **Związek 86:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-5-metyloheks-1-ynyl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0375] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 5-metyloheks-1-yn-3-olu, z iPr_2NH jako zasadą i THF jako rozpuszczalnikiem.

30 **Związek 87:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksybut-1-ynyl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0376] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i but-3-yn-2-olu, z iPr_2NH jako zasadą i THF jako rozpuszczalnikiem.

Związek 88: 9-cyklopropyl-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

35 **[0377]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i cyklopropylotrifluoroboranu potasu.

Związek 89: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksypent-1-ynyl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

40 **[0378]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i pent-1-yn-3-olu z iPr_2NH jako zasadą i THF jako rozpuszczalnikiem.

Związek 90: 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopent-1-ynyl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0379] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 4-metylopent-1-yn-3-olu z iPr_2NH jako zasadą i THF jako rozpuszczalnikiem.

45 **Związek 91:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etyl-3-hydroksypent-1-ynyl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0380] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 3-etyl-3-pent-1-yn-3-olu z iPr_2NH jako zasadą i THF jako rozpuszczalnikiem.

50 **Związek 92:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-fenylbut-1-ynyl)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0381] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 2-fenylbut-3-yn-2-olu z Cs_2CO_3 jako zasadą i MeCN jako rozpuszczalnikiem przy

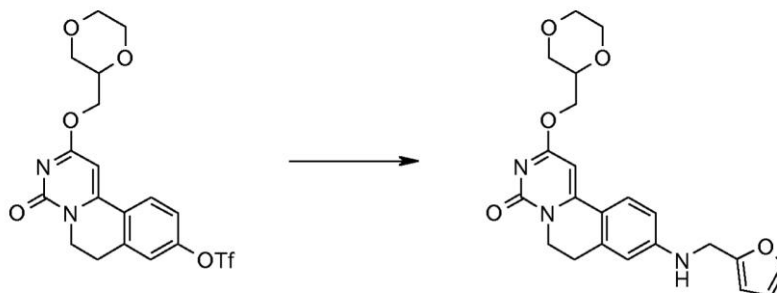
ogrzewaniu w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin.

Związek 93: 9-(3-benzyloaminoprop-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

- 5 **[0382]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i benzyloprop-2-ynyloaminy z Cs_2CO_3 jako zasadą i MeCN jako rozpuszczalnikiem przy ogrzewaniu w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin.

Związek 94: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[(furan-2-ylometylo)amino]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0383]



Związek pośredni **11**

Związek **94**

- 10 **[0384]** Zawiesinę związku pośredniego **11** (200 mg, 0,433 mmola, 1 równ.), furan-2-ylometanoaminy (0,038 ml, 0,433 mmola, 1 równ.) i Cs_2CO_3 (0,17g, 0,519 mmola, 1,2 równ.) w toluenie (4 ml) odgazowywano z użyciem Ar przez 30 min przed dodaniem BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmola, 0,06 równ.) i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmola, 0,04 równ.). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do 65°C przez 16 h. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT, BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmola, 0,06 równ.) i dodano $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmola, 0,04 równ.) i mieszaninę reakcyjną odgazowano. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do 80°C przez 1 dodatkowy dzień. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT, BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmola, 0,06 równ.) i dodano $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmola, 0,04 równ.) i mieszaninę reakcyjną odgazowano. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do 80°C przez 1 dodatkowy
- 15 dzień. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT i rozcieńczono DCM i przemyto 0,5N wodnym KHSO_4 . Warstwę wodną ekstrahowano DCM, połączone warstwy organiczne wysuszono nad Na_2SO_4 i odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą preparatywną HPLC-MS [H_2O (98→2): MeCN (2→98) / 0,1% HCO_2H] z wytworzeniem związku **94**.
- 20

- 25 (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m) MW (oblicz.): 409,4; MW (zaobs.): 410,2 (M+1)

- 30 **Związek 95:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-etylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0385] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 1-etylo-1H-pirazolo-4-boronowego.

Związek 96: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[1-(3-metylobutylo)-1H-pirazol-4-ilo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

- 35 **[0386]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 1-(3-metylobutylo)-1H-pirazolo-4-boronowego.

Związek 97: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylofuran-2-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

- 40 **[0387]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 2-metylofurano-5-boronowego.

Związek 98: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyheks-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0388] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i heks-1-yn-3-olu, Cs_2CO_3 jako zasady i MeCN jako rozpuszczalnika przy ogrzewaniu w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin.

Związek 99: 9-(3,5-dimetylo-1H-pirazol-4-ilo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0389] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 3,5-dimetylopirazolo-4-boronowego.

Związek 100: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0390] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu pirazolo-4-boronowego.

Związek 101: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-propylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0391] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i estru pinakolowego kwasu 1-propylo-1H-pirazolo-4-boronowego.

Związek 102: 2-[2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-yl]benzonitryl.

[0392] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **10** i estru pinakolowego kwasu 2-cyjanofenyloboronowego.

Związek 103: 2-[2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-yl]benzonitryl.

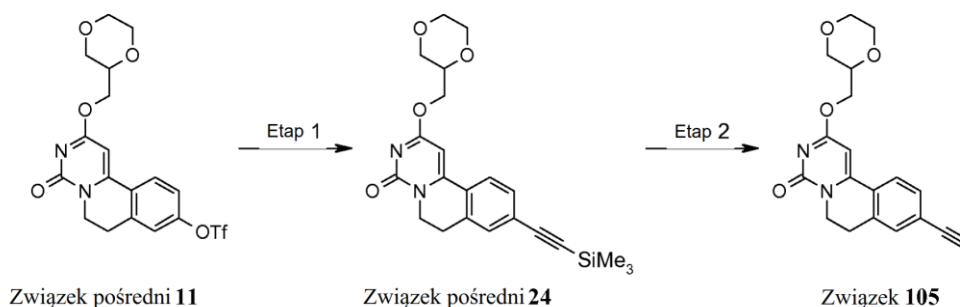
[0393] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **9** i estru pinakolowego kwasu 2-cyjanofenyloboronowego.

Związek 104: 9-(5-cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0394] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **F** z użyciem związku pośredniego **7** i 3-chlorometylo-5-cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazolu.

Związek 105: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-etynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0395]



Etap 1: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-prop-1-ynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni **24**).

[0396] Związek pośredni **24** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-prop-1-ynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on jest syntetyzowany ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i etynylotrimetylosilanu.

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

MW (oblicz.): 410,5; MW (zaobs.): 411,4 (M+1)

Etap 2: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-etynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek **105**).

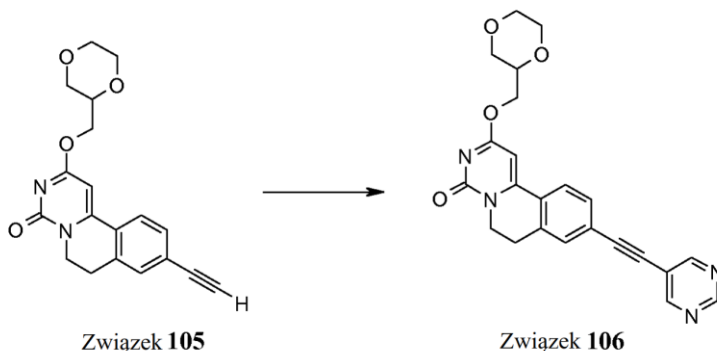
[0397] TBAF (4,06 ml, 4,06 mmola, 1,2 równ.) dodano kroplami do roztworu związku pośredniego **24** (1,39 g, 3,39 mmola, 1 równ.) w THF (40 ml) w 0°C i mieszaninę reakcyjną

mieszano przez 1 h w 0°C. Mieszaninę reakcyjną następnie odparowano do suchej masy i pozostałość ponownie rozpuszczono w 1N HCl. Fazę wodną ekstrahowano DCM, połączone warstwy organiczne wysuszono nad MgSO₄ i rozpuszczalnik odparowano pod próżnią. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 0 do 5% MeOH/DCM, aby dostarczyć związek **105**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s) MW (oblicz.): 330,3; MW (zaobs.): 331

Związek 106: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-2-ylotynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0398]



[0399] Związek **105** (50 mg, 0,15 mmola, 1 równ.) rozpuszczono w DMF (3 ml), dodano 5-bromopirydynę (47 mg, 0,30 mmola, 2 równ.), a następnie TEA (0,062 ml, 0,44 mmola, 3 równ.) i mieszaninę odgazowano. Pd(PPh₃)₃Cl₂ (5 mg, 0,0074 mmola, 0,05 równ.) dodano z CuI (6 mg, 0,029 mmola, 0,2 równ.) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 80°C przez 16 h. Substancje lotne odparowano do suchej masy i surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 0 do 5% MeOH/DCM z wytworzeniem związku **106**.

Związek 107: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenylaminoprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0400] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i fenylprop-2-ynyloaminy z iPr₂NH jako zasadą i THF jako rozpuszczalnikiem.

Związek 108: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-ylprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0401] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 1-pirydyn-3-ylprop-2-yn-1-olu.

Związek 109: 9-cyklopentylotymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0402] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **11** i cyklopentotymetylotrifluoroboranu potasu.

Związek 110: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0403] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 111: 9-cyklopropyloetynylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0404] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **10** i etynylocyklopropanu.

Związek 112: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

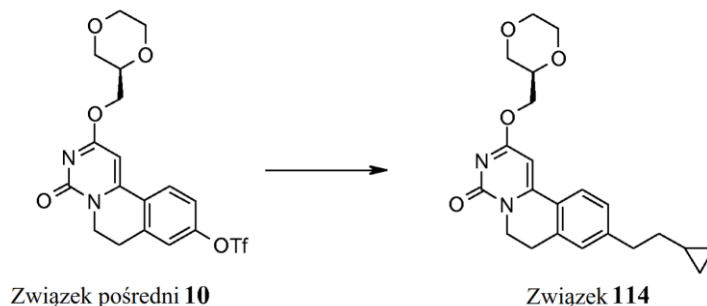
[0405] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **9** i 3-metylobut-1-ynu.

Związek 113: 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-imidazol-1-ilo-prop-1-ynylo)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0406] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i 1-prop-2-ynylo-1H-imidazolu.

5 **Związek 114:** 9-(2-cyklopropyloetylo)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0407]



10 **[0408]** Kolbę okrągłodenną napełniono związkiem pośrednim **10** (2 g, 4,33 mmola, 1 równ.), związkiem pośrednim **20** (1,1 g, 6,5 mmola, 1,5 równ.), K_2CO_3 (1,8 g, 13 mmoli, 3 równ.), $Pd(OAc)_2$ (19 mg, 0,087 mmola, 0,02 równ.), RuPhos (81 mg, 0,173 mmola, 0,04 równ.), toluenem (30 ml) i H_2O (3 ml). Mieszaninę odgazowano z użyciem N_2 i ogrzewano w $80^\circ C$ przez 16 h. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT, zadano solanką i ekstrahowano EtOAc. Warstwę organiczną wysuszyliśmy nad $MgSO_4$ i odparowaliśmy do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 70 do 90% EtOAc/H z wytworzeniem związku **114**.

15 $(^1H, CDCl_3)$ δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m) MW (oblicz.): 382,5; MW (zaobs.): 383,4 (M+1)

20 **Związek 115:** 9-cyklopentylotymetylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0409] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **10** i cyklopentotymetylotrifluoroboranu potasu.

25 **Związek 116:** 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-ylpropylo)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0410] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 117: 9-alliloksy-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

30 **[0411]** Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 118: 9-alliloksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0412] Syntezę w pełni opisano powyżej.

35 **Związek 119:** 2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-ylotymetylo)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0413] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **10** i związku pośredniego **14**.

Związek 120: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-{3-[(pirydyn-3-ylotymetylo)amino]prop-1-ynylo}-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

40 **[0414]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **11** i prop-2-yn-1-ylotymetyloaminy.

Związek 121: 2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-pentylo-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0415] Ten Związek wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku 111.

Związek 122: 9-cyklopropyloetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0416] Związek pośredni **9** (13,5 g, 29,20 mmola, 1 równ.) rozpuszczono w odgazowanym DMF (1000 ml) w atmosferze azotu, dodano etynylocyklopropan (3,5 g, 53,00 mmola, 1,8 równ.), a następnie Pd(PPh₃)₃Cl₂ (1,11 g, 1,58 mmola, 0,05 równ.), CuI (1,9 g, 9,98 mmola, 0,34 równ.) i TEA (12,5 ml, 89,7 mmola, 3,1 równ.). Mieszaninę reakcyjną mieszano 3h w 80°C i 15 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zatężono pod próżnią. Surowy produkt następnie oczyszczono przez rozcieranie na proszek w gorącym iPrOH z wytworzeniem związku **122**.

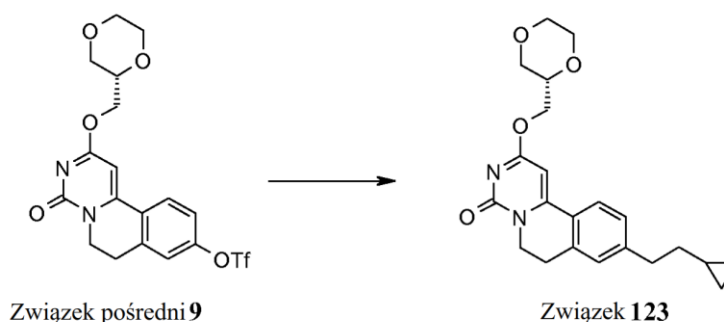
(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)

MW (oblicz.): 378,4; MW (zaobs.): 379,4

ee = 98,3%

Związek 123: 9-(2-cyklopropyloetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0417]



[0418] Kolbę okrągłodenną napełniono związkiem pośrednim **9** (2,08 g, 4,51 mmola, 1 równ.), związkiem pośrednim **20** (1,35 g, 7,67 mmola, 1,7 równ.), K₂CO₃ (1,87 g, 13,53 mmola, 3 równ.), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,09 mmola, 0,02 równ.), RuPhos (84 mg, 0,18 mmola, 0,04 równ.), toluenem (30 ml) i H₂O (3 ml). Mieszaninę odgazowano z użyciem N₂ i ogrzewano w 80°C przez 1,5 dnia. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT i dodano nieco więcej odczynników, 2-cyklopropyloetylotrifluoroboran potasu (0,3 równ.), Pd(OAc)₂ (0,02 równ.), RuPhos (0,04 równ.), mieszaninę reakcyjną odgazowano i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 80°C przez 16h. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT, zadano H₂O i ekstrahowano EtOAc. Warstwę organiczną wysuszono nad MgSO₄ i odparowano do suchej masy. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 80 do 90% EtOAc/H to związek **123**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

MW (oblicz.): 382,5; MW (zaobs.): 383,4

Związek 124: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksetan-3-yloksymetylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0419] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **9** i związku pośredniego **15**.

Związek 125: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylooksetan-3-ylometoksymetylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

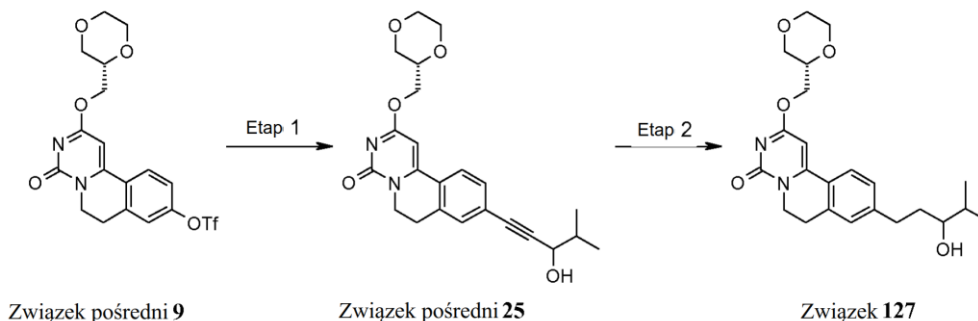
[0420] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem E z użyciem związku pośredniego **9** i związku pośredniego **16**.

Związek 126: 9-(2,2-dimetylobutyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0421] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 127: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0422]



Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 25)

[0423] Związek pośredni 25 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 9, 4-metylopent-1-yn-3-olu, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ jako zasady i THF jako rozpuszczalnika.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 - 7,60 (1 H, d), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,37 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,30 (3 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (6 H, m), 3,68 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 2,10 - 1,95 (1 H, m), 1,93-1,80 (1 H, m), 1,15-1,00 (6 H, m)

MW (oblicz.): 410,5; MW (zaobs.): 411,2 (M+1)

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 127)

[0424] Związek 127 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 25.

Związek 128: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etyloheksyloamino)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0425] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem J z użyciem związku pośredniego 13 i 2-etyloheksanalu.

Związek 129: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0426] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 6 i 1-bromo-2-metoksyetanu, KI nie stosowano w tym doświadczeniu.

Związek 130: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0427] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 6 i 1-bromo-2-etoksyetanu, KI nie stosowano w tym doświadczeniu.

Związek 131: 9-cyklopropylometoksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0428] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 6 i bromometylocyklopropanu, KI nie stosowano w tym doświadczeniu.

Związek 132: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-fluoroetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0429] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem F z użyciem związku pośredniego 6 i 1-bromo-2-fluoroetanu, KI nie stosowano w tym doświadczeniu.

Związek 133: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-metoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0430] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 134: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-etoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0431] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **K** z użyciem związku pośredniego **21** i 1-bromo-2-etoksyetanu.

Związek 135: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-fluoroetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

5 [0432] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **K** z użyciem związku pośredniego **21** i 1-bromo-2-fluoroetanu.

Związek 136: 9-(2,2-dimetylopropoksymetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

10 [0433] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **9**, w mieszaninie DME/H₂O (2/1), w mikrofali w 120°C przez 20 min i związku pośredniego **17**.

Związek 137: 9-cykloheksyloksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

15 [0434] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **9** i cykloheksyloksymetylotrifluoroboranu potasu w mieszaninie DME/H₂O (2/1), w mikrofali w 120°C przez 20 min.

Związek 138: 9-cyklopropylometoksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

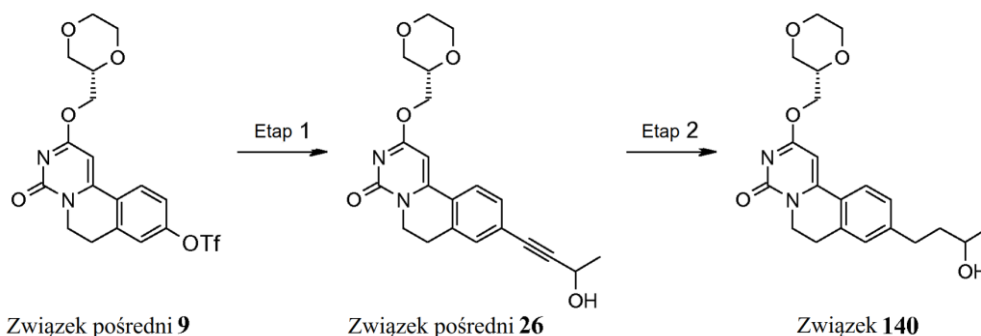
20 [0435] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **9**, w mieszaninie DME/H₂O (2/1), w mikrofali w 120°C przez 20 min i związku pośredniego **18**.

Związek 139: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

25 [0436] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **F** z użyciem związku pośredniego **6** i 2-bromometylotetrahydropiranu, KI nie stosowano w tym doświadczeniu.

Związek 140: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0437]



30 *Etap 1:* 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni **26**).

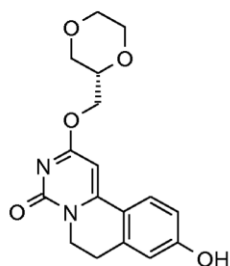
[0438] Związek pośredni **26** wytworzono ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **9** i but-3-yn-2-olu, surowy produkt użyto w następnym etapie bez zbadania właściwości.

35 *Etap 2:* 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek **140**).

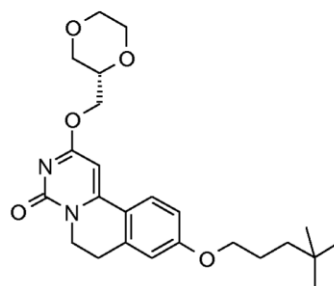
[0439] Związek **140** wytworzono ogólnym sposobem **I** z użyciem związku pośredniego **26**.

Związek 141: 9-(4,4-dimetylopentyloksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0440]



Związek pośredni 6



Związek 141

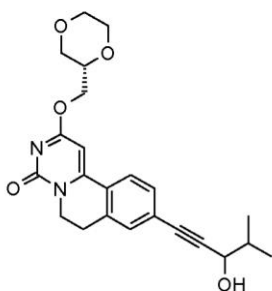
[0441] Związek pośredni 6 (0,1 g, 0,303 mmola, 1 równ.), 4,4-dimetylopentan-1-ol (35 mg, 0,303 mmola, 1 równ.) i PPh_3 (95 mg, 0,363 mmola, 1,2 równ.) przeprowadzono w zawieszinę w 1,4-dioksanie (5 ml) i mieszaninę odgazowano z użyciem N_2 . DIAD (0,065 ml, 0,333 mmola, 1,1 równ.) dodano kroplami i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 2 h. Mieszaninę reakcyjną odparowano do suchej masy i pozostałość oczyszczono metodą preparatywną TLC elując z EtOAc z wytworzeniem związku 141.

^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)

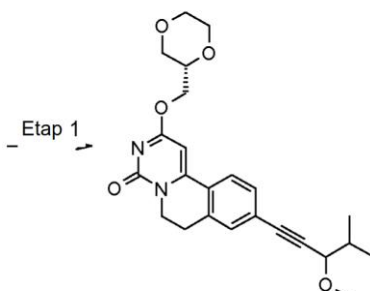
MW (oblicz.): 428,5; MW (zaobs.): 429,2 ($\text{M}+1$)

Związek 142: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

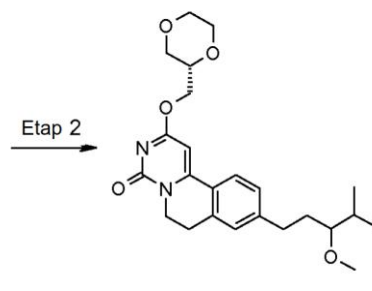
[0442]



Związek pośredni 25



Związek pośredni 27



Związek 142

Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 27)

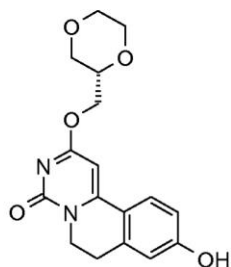
[0443] Związek pośredni 27 wytwarza się ogólnym sposobem H z użyciem związku pośredniego 25. MW (oblicz.): 424,5; MW (zaobs.): 425,2 ($\text{M}+1$)

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 142).

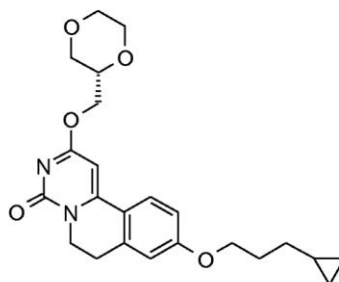
[0444] Związek 142 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 27.

Związek 143: 9-(3-cyklopropylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0445]



Związek pośredni 6



Związek 143

[0446] Związek pośredni **6** (2,12 g, 2,42 mmola, 1 równ.), 4,4-dimetylopentan-1-ol (0,77 g, 7,71 mmola, 1,2 równ.) i PPh₃ (2,02 g, 7,71 mmola, 1,2 równ.) przeprowadzono w zawiesinę w 1,4-dioksanie (50 ml) i mieszaninę odgazowano z użyciem N₂. DIAD (1,56 ml, 7,71 mmola, 1,1 równ.) dodano kroplami i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 2 h. Mieszaninę reakcyjną zadano solanką i ekstrahowano EtOAc, fazę organiczną wysuszone nad MgSO₄ i odparowano do suchej masy. Związek **143** otrzymano przez oczyszczanie metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, eluując z 60 do 100% EtOAc/H.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2H, m), 4,24-4,17 (2H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78 - 0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

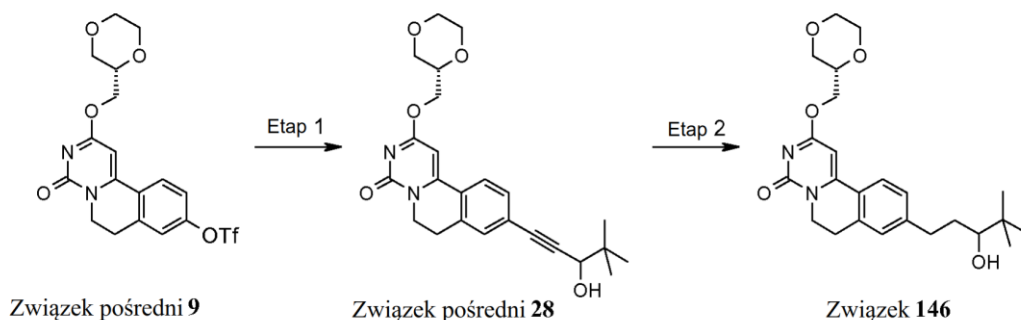
MW (oblicz.): 412,5; MW (zaobs.): 413,5

Związek 145: 9-cykloheksyloamino-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0447] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **J** z użyciem związku pośredniego **13** i cykloheksanonu.

Związek 146: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4,4-dimetylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0448]



Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4,4-dimetylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek pośredni 28**).

[0449] Związek pośredni **28** wytwarza się ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **9**. MW (oblicz.): 424,5; MW (zaobs.): 425,4 (M+1)

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4,4-dimetylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek 146**).

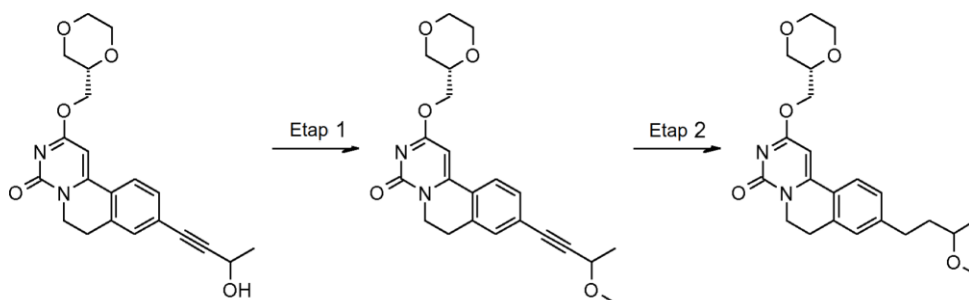
[0450] Związek **146** wytwarza się ogólnym sposobem **I** z użyciem związku pośredniego **28**.

Związek 147: 9-cyklopentylometoksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0451] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **9**, w mieszaninie DME/H₂O (2/1), w mikrofali w 120°C przez 20 min i związku pośredniego **19**.

Związek 148: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0452]



Związek pośredni 26

Związek pośredni 29

Związek 148

Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 29)

[0453] Związek pośredni 29 wytwarza się ogólnym sposobem H z użyciem związku pośredniego 26.

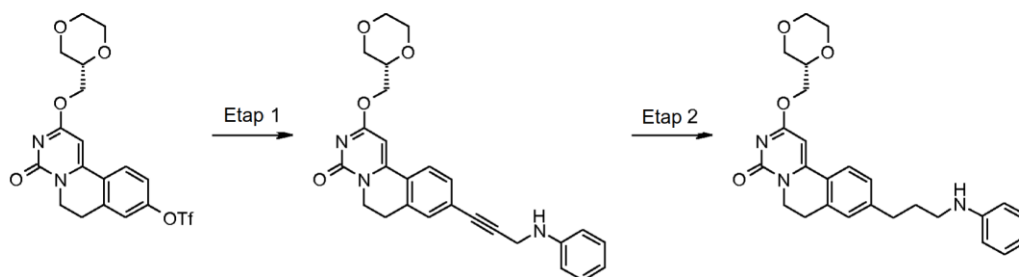
5 MW (oblicz.): 396,4; MW (zaobs.): 397,2 (M+1)

Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksybutylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 148)

[0454] Związek 148 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 29.

10 **Związek 149:** 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenylaminopropylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0455]



Związek pośredni 9

Związek pośredni 30

Związek 149

Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenylaminoprop-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 30)

15 **[0456]** Związek pośredni 30 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 9 i fenyloprop-2-ynyloaminy.

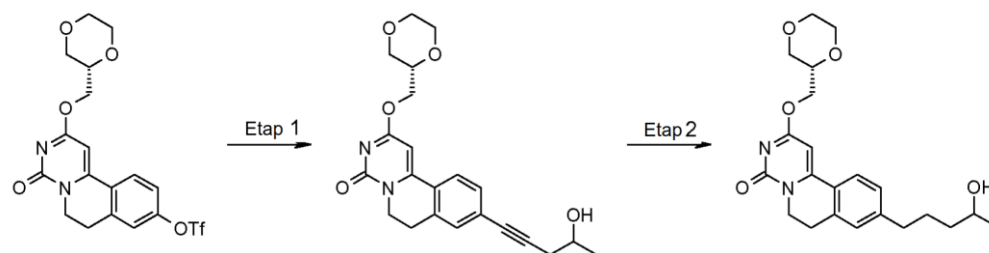
MW (oblicz.): 443,5; MW (zaobs.): 444,2 (M+1)

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenylaminopropylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 149)

[0457] Związek 149 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 30.

20 **Związek 150:** 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksypentylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0458]



Związek pośredni 9

Związek pośredni 31

Związek 150

Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 31)

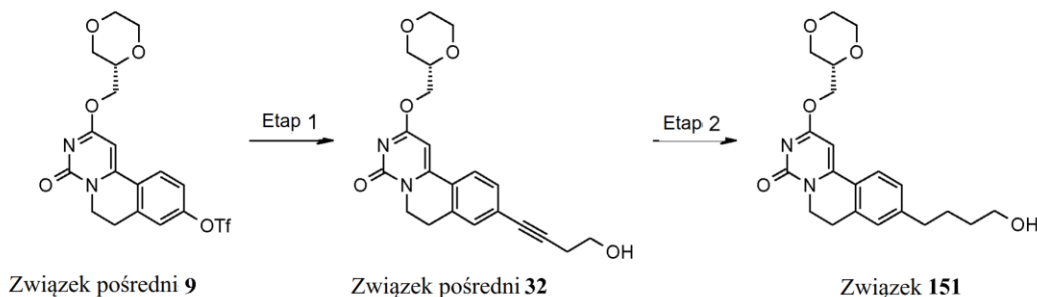
[0459] Związek pośredni **31** wytworzono ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **9**, pent-4-yn-2-olu, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ jako zasady i THF jako rozpuszczalnika.

MW (oblicz.): 396,4; MW (zaobs.): 397,2 ($M+1$)

Etap 2: 2-((*S*)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-*a*]izochinolin-4-on (Związek **150**)

[0460] Związek **150** wytworzono ogólnym sposobem **I** z użyciem związku pośredniego **31**.
Związek 151: 2-((*S*)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-*a*]izochinolin-4-on.

[0461]



Etap 1: 2-((*S*)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-*a*]izochinolin-4-on (Związek pośredni **32**)

[0462] Związek pośredni **32** wytworzono ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **9**, but-3-yn-1-olu, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ jako zasady i THF jako rozpuszczalnika.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,65 (1 H, m), 7,45 - 7,35 (1 H, m), 7,34 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,28 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,90 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (7 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,80 - 2,65 (2 H, m), 2,00 - 1,80 (1 H, m)

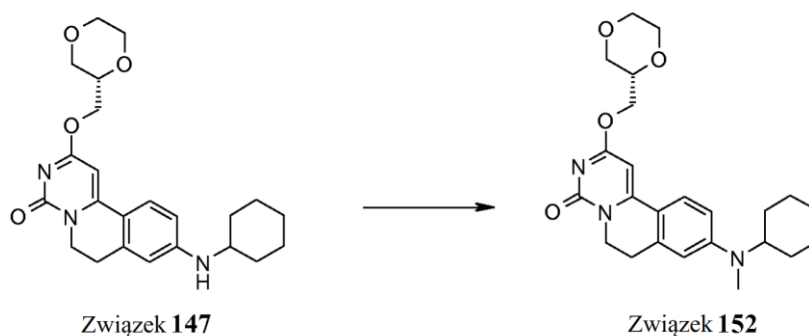
MW (oblicz.): 382,4; MW (zaobs.): 383,2 ($M+1$)

Etap 2: 2-((*S*)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-*a*]izochinolin-4-on (Związek **151**).

[0463] Związek **151** wytworzono ogólnym sposobem **I** z użyciem związku pośredniego **32**.

Związek 152: 9-(cykloheksylometyloamino)-2-((*S*)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-*a*]izochinolin-4-on.

[0464]



[0465] MeI (0,007 mg, 0,11 mmola, 1,2 równ.) dodano do związku **147** (38 mg, 0,092 mmola, 1 równ.) i NaH (6 mg, 0,15 mmola, 1,6 równ.) w DMF (5 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 16 h. Nieco więcej NaH (6 mg, 0,15 mmola, 1,6 równ.) i MeI (0,07 mg, 0,11 mmola, 1,2 równ.) dodano do mieszaniny reakcyjnej i mieszano ją przez kolejne 2 dni. Mieszaninę zadano solanką i ekstrahowano EtOAc. Warstwy organiczne wysuszono nad MgSO_4 i odparowano do suchej masy. Pozostałość oczyszczono metodą preparatywnej HPLC-MS dla dostarczenia związku **152**.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m), 3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60 - 1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)

MW (oblicz.): 425,5; MW (zaobs.): 426,4

Związek 153: 9-(cykloheksylometyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

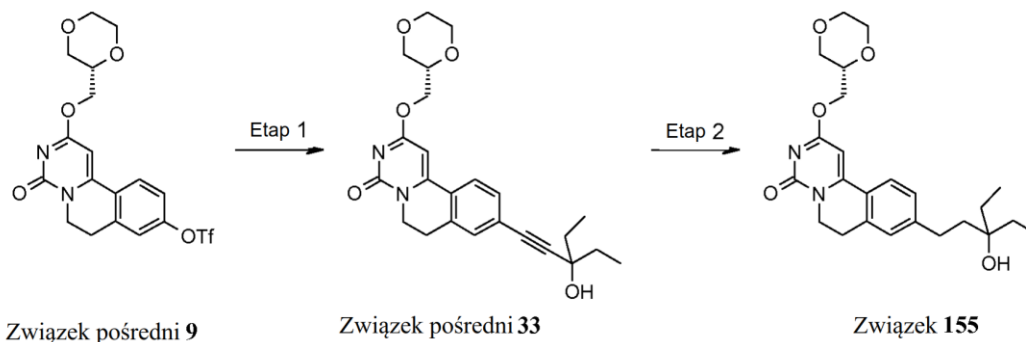
[0466] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem J z użyciem związku pośredniego 13 i cykloheksanokarboaldehydu.

Związek 154: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[(tetrahydropirano-4-ylometylo)amino]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0467] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem J z użyciem związku pośredniego 13 i tetrahydropirano-4-karboaldehydu.

Związek 155: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0468]



Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hydroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 33)

[0469] Związek pośredni 33 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 9 i 3-etylopent-1-yn-3-olu.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,28 - 7,24 (1 H, m), 7,22 - 7,19 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,08 - 4,00 (2 H, m), 3,87 - 3,79 (1 H, m), 3,75 - 3,47 (5 H, m), 3,39 - 3,30 (1 H, m), 3,03 (1 H, br. S), 2,88 - 2,80 (2 H, m), 1,746 - 1,56 (4 H, m), 0,97 (6 H, s)

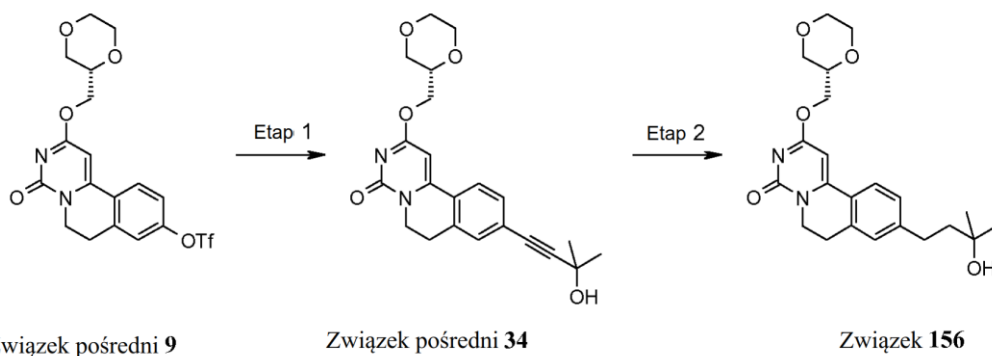
MW (oblicz.): 424,5; MW (zaobs.): 425,5 (M+1)

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 155).

[0470] Związek 155 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 33.

Związek 156: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0471]



Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 34)

[0472] Związek pośredni 34 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 9 i 2-metylobut-3-yn-2-olu.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,38 - 7,33 (1 H, m), 7,32 - 7,29 (1 H, m), 6,32 (1 H, s),

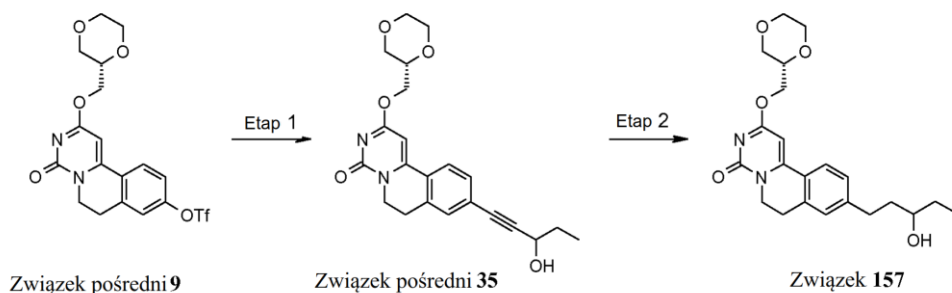
4,43 - 4,32 (2 H, m), 4,18 - 4,12 (2 H, m), 3,99 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,58 (5 H, m), 3,50 - 3,42 (1 H, m), 2,97 - 2,90 (2 H, m), 1,60 (6 H, s)

MW (oblicz.): 396,4; MW (zaobs.): 397,3 (M+1)

5 **Etap 2:** 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek 156**)

[0473] Związek 156 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 34. **Związek 157:** 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0474]



10 **Etap 1:** 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek pośredni 35**)

[0475] Związek pośredni 35 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 9 i pent-1-yn-3-olu.

15 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,62 - 7,57 (1 H, m), 7,41 - 7,35 (1 H, m), 7,33 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,60 - 4,53 (1 H, m), 4,45 - 4,33 (2 H, m), 4,20 - 4,14 (2 H, m), 4,00 - 3,92 (1 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,51 - 3,42 (1 H, m), 2,99 - 2,90 (2 H, m), 1,90 - 1,74 (2 H, m), 1,07 (3 H, t)

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek 157**)

20 **[0476]** Związek 157 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 35. **Związek 158:** 9-(2,2-dimetylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

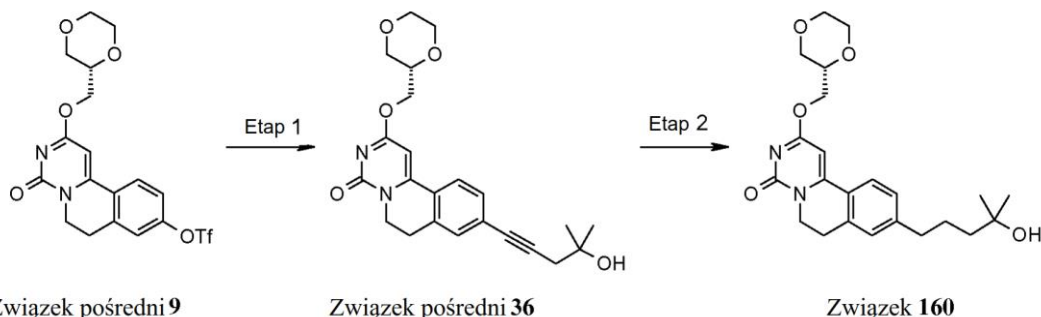
[0477] Syntezę w pełni opisano powyżej.

Związek 159: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropirany-4-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

25 **[0478]** Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem L z użyciem związku pośredniego 6 i estru tetrahydropirany-4-ylometylowego kwasu metanosulfonowego.

Związek 160: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0479]



30 **Etap 1:** 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**związek pośredni 36**)

[0480] Fiolkę napełniono związkiem pośrednim 9 (0,15 g, 0,324 mmola, 1 równ.), 2-metylo-5-trimetylosilanylopent-4-yn-2-olem (66 mg, 0,389 mmola, 1,2 równ.), CuI (2,5 mg, 0,013 mmola, 0,04 równ.), iPr₂NH (0,41 ml, 2,92 mmola, 9 równ.) i THF (2 ml). Roztwór

przedmuchiwno Ar przez 15 min i dodano $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (11 mg, 0,016 mmola, 0,05 równ.) z TBAF (0,39 ml, 0,39 mmola, 1,2 równ., 1M w THF). Fiolkę szczelnie zamknięto i mieszaninę reakcyjną ogrzewano do 80°C przez 16 h. Mieszaninę reakcyjną odparowano do suchej masy i surowy produkt oczyszczono metodą preparatywnej TLC [DCM/MeOH, 98/2] z wytworzeniem związku pośredniego **36** 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, m), 7,45 - 7,38 (1 H, m), 7,35 (1 H, s), 6,37 (1H, s), 4,50 - 4,30 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,55 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,95 (2 H, m), 2,62 (2 H, s), 1,39 (6 H, s)

MW (oblicz.): 410,5; MW (zaobs.): 411,4

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek 160**)

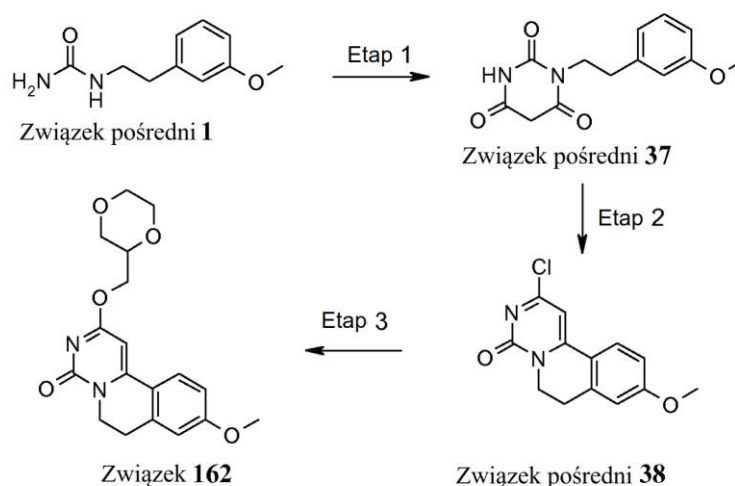
[0481] Związek **160** wytwarza się ogólnym sposobem **I** z użyciem związku pośredniego **36**.

Związek 161: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiranylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0482] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związku pośredniego **9** i 4-(tetrahydropiranylo)-metoksy-metylotrifluoroboranu potasu.

Związek 162: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-metoksy-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0483]



Etap 1: 1-[2-(3-metoksyfenylo)etylo]pirymidyno-2,4,6-trion (związek pośredni **37**)

[0484] Sód (236 mg, 10,2 mmola, 2 równ.) dodano do odgazowanego EtOH (18 ml), gdy sód zupełnie się rozpuścił, dodano malonian etylu (1,56 ml, 10,2 mmola, 2 równ.) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin przez 1 h. Następnie dodano związek pośredni **1** (995 mg, 5,12 mmola, 1 równ.) w EtOH (4 ml) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w warunkach powrotu skroplin przez 1 dzień. Pożądaný związek pośredni **37** 1-[2-(3-metoksyfenylo)etylo]pirymidyno-2,4,6-trion strącono po dodaniu 2N wodnego rzotworu HCl, przesączono go i przemyto H_2O , i na koniec wysuszono.

(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,27 - 7,18 (1 H, m), 6,84 - 6,72 (3 H, m), 3,92 - 3,83 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,62 (2 H, s), 2,80 - 2,70 (2 H, m)

MW (oblicz.): 262,3; MW (zaobs.): 263,3 (M+1)

Etap 2: 2-chloro-9-metoksy-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (związek pośredni **38**)

[0485] Związek pośredni **37** (920 mg, 3,51 mmola, 1 równ.) ogrzewano w POCl_3 (5 ml) w 50°C przez 2 dni. Substancje lotne odparowano pod próżnią, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 , przed suszeniem nad MgSO_4 .

W wyniku odparowania fazy organicznej otrzymano związek pośredni **38** 2-chloro-9-metoksy-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on, który użyto w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,73 - 7,66 (1 H, m), 6,98 - 6,90 (1 H, m), 6,85 - 6,80 (1 H, m), 6,69 (1 H, s), 4,00 - 4,20 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,04 (2 H, m)

Etap 3: 2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-metoksy-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (związek **162**)

[0486] [1,4]Dioksan-2-ylometanol (42 mg, 0,36 mmola, 2 równ.) rozpuszczono w DCM (3 ml) z NaH (14 mg, 0,36 mmola, 2 równ., 60% w oleju mineralnym). Po 30 min, związek pośredni **38** (50 mg, 0,18 mmola, 1 równ.) dodano do mieszaniny i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 16h. Mieszaninę reakcyjną odparowano do suchej masy i surowy produkt oczyszczono metodą preparatywnej HPLC-MS dla dostarczenia związku **162**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)

MW (oblicz.): 344,4; MW (zaobs.): 345,0

Związek 163: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksetan-3-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0487] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem **L** z użyciem związku pośredniego **6** i estru oksetan-3-ylometylowego kwasu metanosulfonowego.

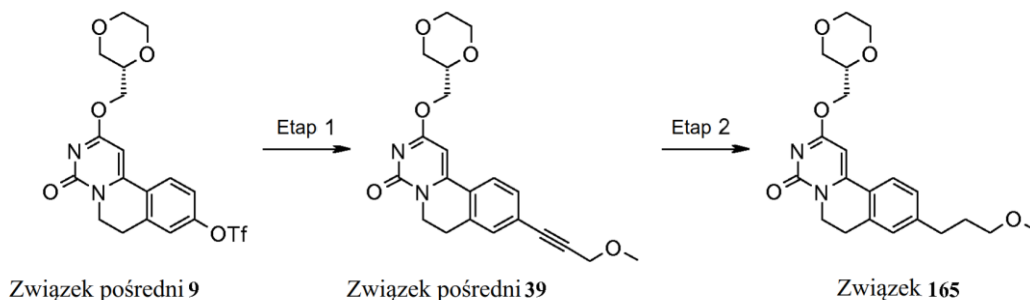
Związek 164: 9-(3-cyklopropylopropoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0488] Roztwór związku pośredniego **6** (1,15 g, 3,48 mmola, 1 równ.) i 3-cyklopropan-1-olu (0,349 g, 3,48 mmola, 1równ.) w 1,4-dioksanie odgazowywano z użyciem argonu przez 10 min. Dodano PPh₃ (1,096 g, 4,18 mmola, 1,2 równ.) i mieszaninę reakcyjną odgazowywano z użyciem argonu przez dodatkowych 5 min. DIAD (0,745 ml, 3,83 mmola, 1,1 równ.) dodano kroplami w 0°C. Mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 16 h. Dodano 3-cyklopropylopropan-1-ol (0,150 mg, 1,49 mmola, 0,43 równ.) i PPh₃ (0,30 g, 1,14 mmola, 0,33 równ.). Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0°C i dodano DIAD (0,350 ml, 1,80 mmola, 5,2 równ.). Po 1 h w RT, mieszaninę reakcyjną zatężono pod próżnią i surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym z wytworzeniem związku **164**.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,93 (1H, d), 6,97-6,92 (2 H, m), 6,53 (1H, s), 4,24-4,23 (2H, m), 4,08 (2H, t), 4,00 (2H, t), 3,98-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,51-3,48 (1H, m), 3,37 (1H, t), 2,96 (2H, t), 1,84-1,80 (2H, m), 1,36-1,30 (2H, m), 0,81-0,63 (1H, m), 0,42-0,39 (2H, m), 0,04-0,02 (2H, m) MW (oblicz.): 412,5; MW (zaobs.): 413,0 (M+1)

Związek 165: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0489]



Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni **39**)

[0490] Związek pośredni **39** wytworzono ogólnym sposobem **G** z użyciem związku pośredniego **9** i 3-metoksypropynu.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,50 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,70 (5 H, m), 3,55 - 3,50 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)

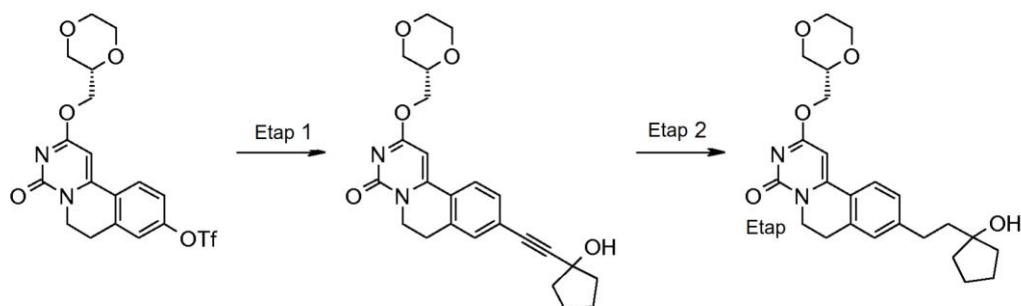
MW (oblicz.): 382,4; MW (zaobs.): 383,4 (M+1)

5 **Etap 2:** 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek 165**)

[0491] Związek 165 wytworzono ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 39.

Związek 166: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

10 **[0492]**



Związek pośredni 9

Związek pośredni 40

Związek 166

Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-hydroksycyklopentyloetynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek pośredni 40**)

15 **[0493]** Związek pośredni 40 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 9 i 3-metoksypropynu. (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,54 (1 H, d), 7,31 (1 H, d), 7,26 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,39 - 4,30 (2 H, m), 4,12 (2 H, t), 3,95 - 3,91 (1 H, m), 3,82 - 3,58 (5 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,16 (1 H, s), 2,89 (2 H, t), 2,05 - 1,98 (4 H, m), 1,90 - 1,70 (4H, m)

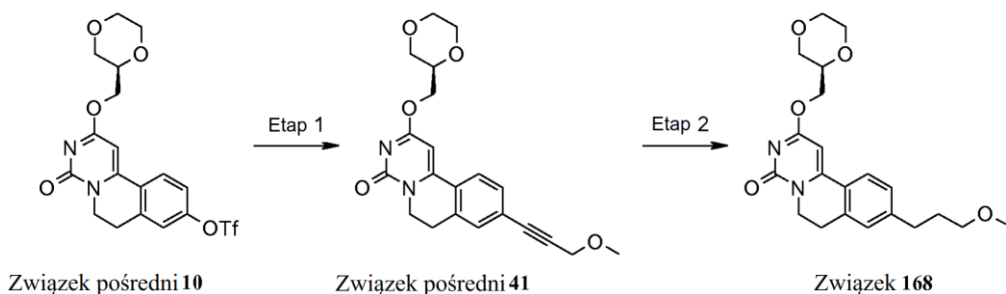
Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek 166**)

20 **[0494]** Związek 166 wytworzono ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 40. **Związek 167:** 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksytetrahydropiran-4-yl)etylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on.

[0495] Ten związek wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 10 i 4-etynytetrahydropiran-4-olu.

25 **Związek 168:** 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0496]



Związek pośredni 10

Związek pośredni 41

Związek 168

Etap 1: 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on (**Związek pośredni 40**)

30 **[0497]** Związek pośredni 41 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 10 i 3-metoksypropynu.

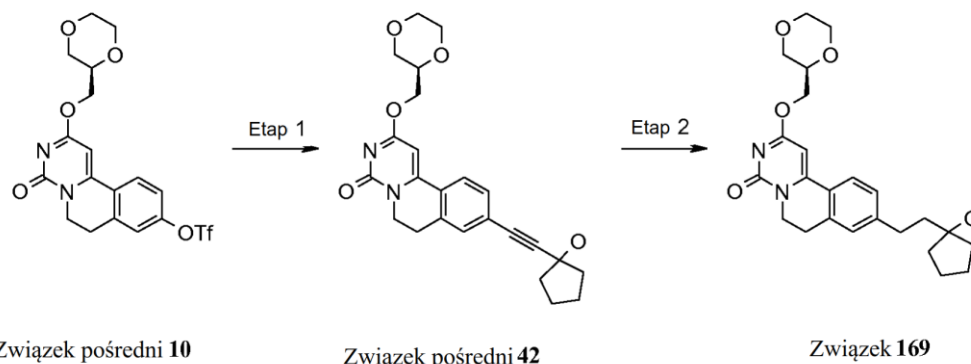
(¹H, CDCl₃) □ ppm 7,56 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,33 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,32 - 4,27 (2 H, m), 4,23 (2 H, s), 4,08 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1 H, m), 3,76 - 3,49 (5 H, m), 3,40 - 3,34 (4 H, m), 2,90 (2 H, t)

Etap 2: 2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 165)

[0498] Związek 168 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 41.

Związek 169: 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0499]



Etap 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-hydroksycyklopentyloetynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek pośredni 42)

[0500] Związek pośredni 42 wytwarza się ogólnym sposobem G z użyciem związku pośredniego 10 i 1-etynylocyklopentanolu.

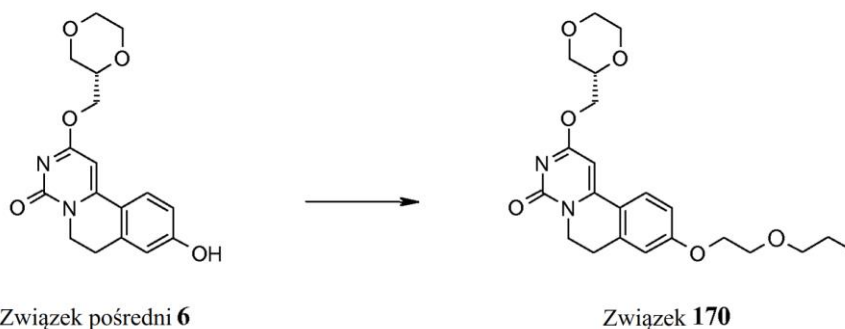
(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,47 (1 H, d), 7,25 (1 H, d), 7,20 (1 H, s), 6,22 (1 H, s), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1H, m), 3,77 - 3,52 (5 H, m), 3,38 (1H, t), 2,83 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (4H, m), 1,85 - 1,67 (4H, m)

Etap 2: 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-hydroksycyklopentyloetynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on (Związek 169)

[0501] Związek 169 wytwarza się ogólnym sposobem I z użyciem związku pośredniego 42.

Związek 170: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on

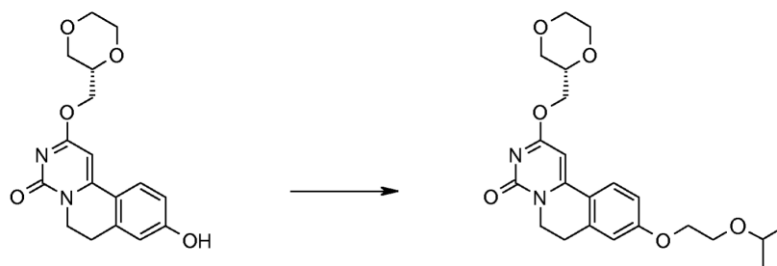
[0502]



[0503] Związek pośredni 6 (0,15 g, 0,45 mmola, 1 równ.), 2-propoksyetanol (63 μl, 0,55 mmola, 1,2 równ.) i PPh₃ (144 mg, 0,55 mmola, 1,2 równ.) przeprowadzono w zawiesinę w 1,4-dioksanie (5 ml) i mieszaninę odgazowano z użyciem N₂. Dodano DIAD (0,108 ml, 0,55 mmola, 1,2 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez noc. Dodano 0,5 równ. DIAD i PPh₃ i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez dodatkowe 2h. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono solanką, ekstrahowano EtOAc, wysuszono nad MgSO₄ i zateżono. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie z żelom krzemionkowym z wytworzeniem związku 170.

Związek 171: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0504]



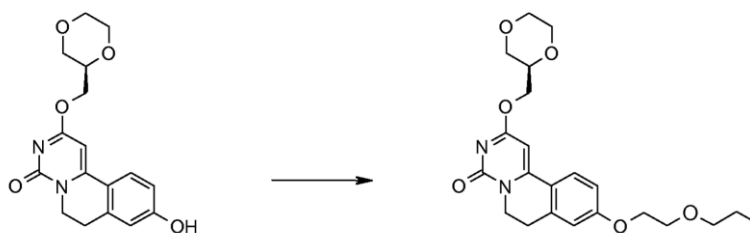
Związek pośredni 6

Związek 171

[0505] Związek pośredni 6 (0,15 g, 0,45 mmola, 1 równ.), 2-izopropoksyetanol (63 μ l, 0,55 mmola, 1,2 równ.) i PPh_3 (144 mg, 0,55 mmola, 1,2 równ.) przeprowadzono w zawiesinę w 1,4-dioksanie (5 ml) i mieszaninę odgazowano z użyciem N_2 . DIAD (0,108 ml, 0,55 mmola, 1,2 równ.) dodano i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 5 h. 0,5 równ. DIAD i PPh_3 dodano i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono solanką, ekstrahowano EtOAc, wysuszono nad MgSO_4 i zatężono. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie z żelom krzemionkowym z wytworzeniem związku 171.

Związek 172: 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0506]



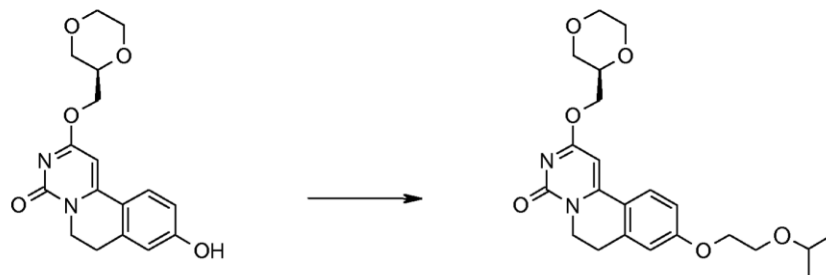
Związek pośredni 7

Związek 172

[0507] Związek pośredni 7 (0,25 g, 0,76 mmola, 1 równ.), 2-propoksyetanol (105 μ l, 0,91 mmola, 1,2 równ.) i PPh_3 (238 mg, 0,91 mmola, 1,2 równ.) przeprowadzono w zawiesinę w 1,4-dioksanie (10 ml) i mieszaninę odgazowano z użyciem N_2 . Dodano DIAD (0,180 ml, 0,91 mmola, 1,2 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez noc. Dodano 0,3 równ. DIAD i PPh_3 i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez dodatkowe 24h. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono solanką, ekstrahowano EtOAc, wysuszono nad MgSO_4 i zatężono. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie z żelom krzemionkowym z wytworzeniem związku 172.

Związek 173: 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on

[0508]



Związek pośredni 7

Związek 173

[0509] Związek pośredni 7 (0,25 g, 0,76 mmola, 1 równ.), 2-izopropoksyetanol (105 μ l, 0,91 mmola, 1,2 równ.) i PPh_3 (238 mg, 0,91 mmola, 1,2 równ.) przeprowadzono w zawiesinę w 1,4-dioksanie (10 ml) i mieszaninę odgazowano z użyciem N_2 . Dodano DIAD (0,180

ml, 0,91 mmola, 1,2 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 5 h. 0,3 równ. DIAD i PPh₃ dodano i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono solanką, ekstrahowano EtOAc, wysuszono nad MgSO₄ i zatężono. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie z żelom krzemionkowym z wytworzeniem związku **173**.

Związek 174: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksybutylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on

Etap 1: 3-metoksypropylotrifluoroboran potasu

[0510]



Związek pośredni **43**

- [0511]** 2-szyjną kolbę okrągłodenną wyposażoną w chłodnicę zwrotną i wkraplacz napełniono Mg (471 mg, 19,20 mmola, 3 równ.) i Et₂O (2 ml) w warunkach N₂. Dodano jedną kroplę czystego (2-bromoetylo)cyklopropanu, a następnie dwie krople dibromoetanu. Po pojawieniu się 1. pęcherzyków, dodano kroplami 1-bromo-3-metoksypropan (1 g, 6,54 mmola, 1 równ.) w Et₂O (10 ml). Po zakończeniu dodawania, otrzymaną zawiesinę mieszano w RT przez 1 h. W oddzielnej kolbie, przedmuchanej N₂, roztwór wykonany z B(OMe)₃ (1,1 ml, 9,81 mmola, 1,5 równ.) w THF (12 ml) ochłodzono do -78°C. Do tego roztworu zawiesinę bromku 3-metoksypropylomagnezu dodano kroplami z użyciem podwójnie zakończonej igły. Mieszaninę pozostawiono do mieszania przez 1 h w -78°C i następnie ogrzewano do RT przez 1 h. Po ochłodzeniu mieszaniny do 0°C, nasycony roztwór wodny KHF₂ (5,8 ml, 4,5 M, 4,1 równ.) dodano kroplami i mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do RT. Po 30 min, roztwór zatężono pod próżnią. Wysuszone substancje stałe roztarto na proszek z użyciem gorącego acetonu i przesączono dla usunięcia nieorganicznych soli. Otrzymany przesącz zatężono i stałą pozostałość roztarto na proszek z użyciem Et₂O. 3-Metoksypropylotrifluoroboran potasu, związek pośredni **43**, przesączono i wysuszono pod próżnią.
- ¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,19 - 3,13 (5 H, m), 1,38 - 1,29 (2 H, m), -0,1 - 0,19 (2 H, m)

Etap 2: 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksybutylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on

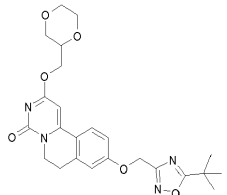
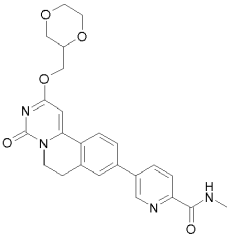
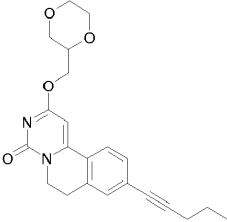
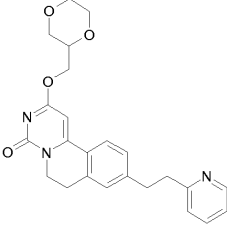
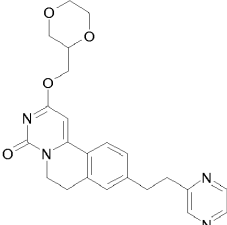
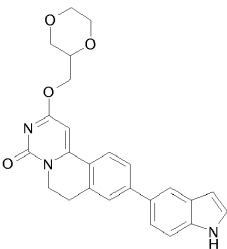
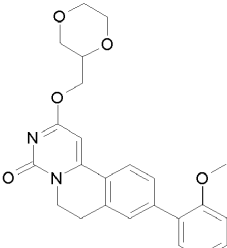
[0512] Związek **174** wytwarza się ogólnym sposobem **E** z użyciem związków pośrednich **9** i **43**.

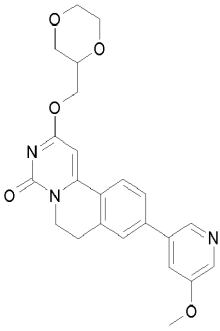
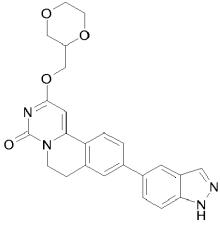
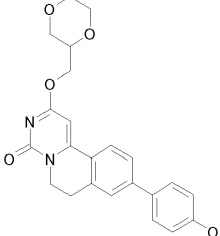
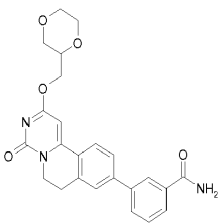
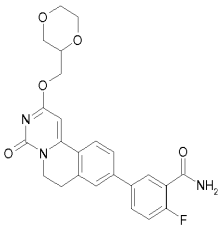
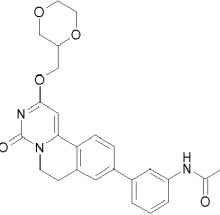
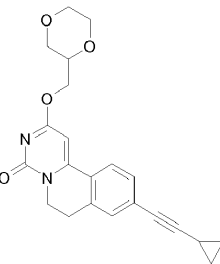
Tabela II: Dane widma masowego związków według wynalazku

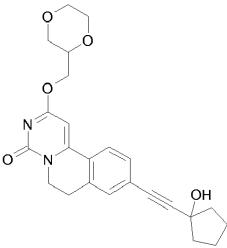
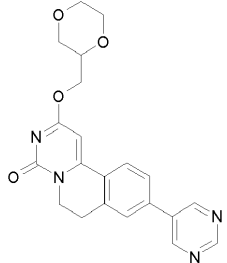
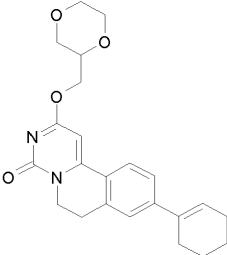
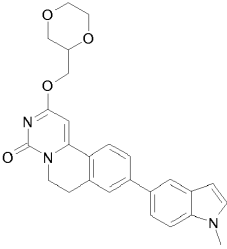
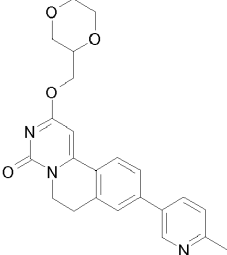
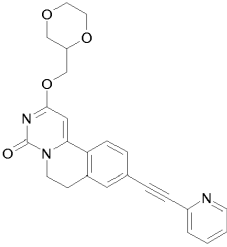
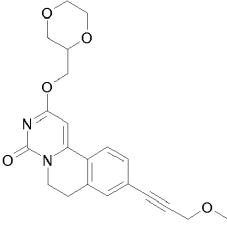
MW: Masa cząstecz- kowa		Oblicz.: obliczona		Zaobs.: zaob- serwowana	
Zwi- ązek nr	Wzory strukturalne	Nazwa		MW (ob- licz.)	MW (za- obs.)
1		9-Allyloksy-2-([1,4]dioksan-2-ylome- toksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izo- chinolin-4-on		370	371

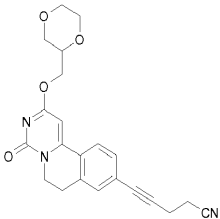
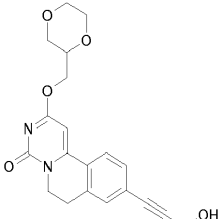
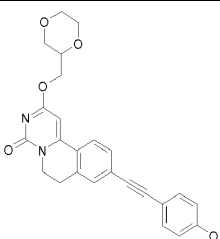
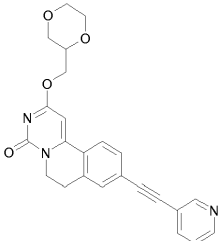
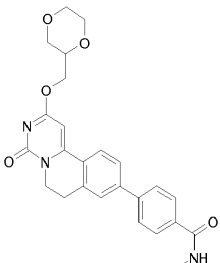
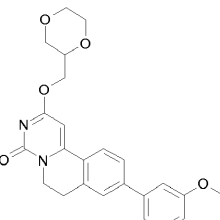
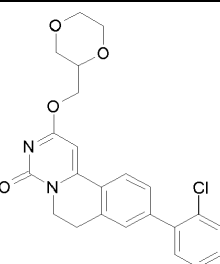
2		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-ylo-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	391	NA
3		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-ylo-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	391	392
4		2-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl	415	416
5		3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl	415	416
6		4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl	415	416
7		[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-yloksy]-acetonitryl	369	370
8		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(okszol-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	411	412
9		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(pirydyn-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	421	422

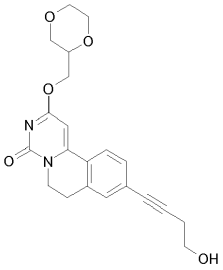
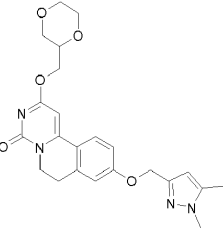
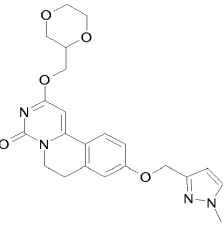
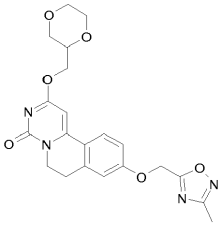
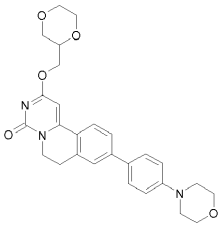
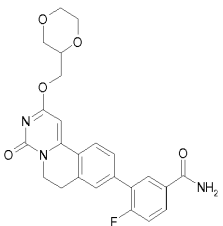
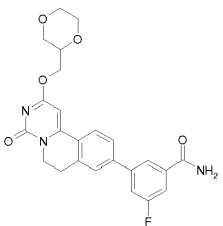
10		9-(3,5-Dichlorofenyl)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	458	459
11		9-Benzofuran-2-yl-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	430	NA
12		ester tert-butyłowy kwasu 2-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]izochinolin-9-yl]-indolo-1-karboksylowego	529	530
13		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-2-yl)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	429	430
14		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metoksypirydyn-3-yl)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	421	422
15		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-trifluorometylopirydyn-3-yl)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	459	460
16		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-3H-imidazol-4-yl)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	418	419

17		9-(5-tert-Butylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilo-metoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izo-chinolin-4-on	468	469
18		metyloamid kwasu 5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pi-rymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-pirydyn-2-karboksylowego	448	449
19		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pent-1-ynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochi-nolin-4-on	380	381
20		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pi-rydyn-2-yloetylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1- a]izochinolin-4-on	419	420
21		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pi-razyn-2-yloetylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1- a]izochinolin-4-on	420	421
22		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	429	430
23		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-me-toksyfenylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	420	421

24		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	421	422
25		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indazol-5-ilo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	430	431
26		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	420	421
27		3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piry-mido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzamid	433	434
28		5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piry-mido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-2-fluorobenzamid	451	452
29		N-{3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piry-mido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]fenylo}acetamid	447	448
30		9-Cyklopropyloetynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	378	379

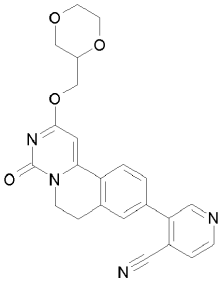
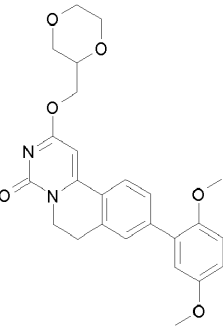
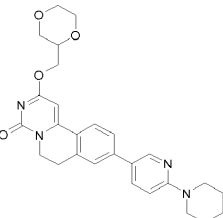
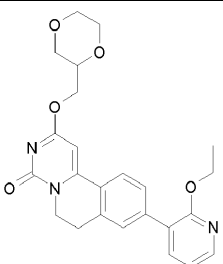
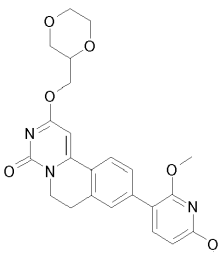
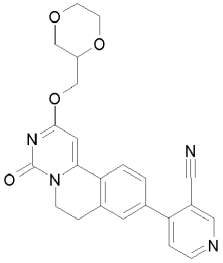
31		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-hydroksycyklopentyloetynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	422	423
32		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirymidyn-5-ylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	392	393
33		9-Cykloheks-1-enylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	394	395
34		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	443	444
35		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	405	406
36		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-2-yloetynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	415	416
37		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	382	383

38		5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-pent-4-ynonitryl	391	392
39		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	368	369
40		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenyloetynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	444	445
41		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-yloetynylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	415	416
42		4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-N-metylobenzamid	447	NA
43		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyfenylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	420	421
44		9-(2-Chlorofenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	424	425

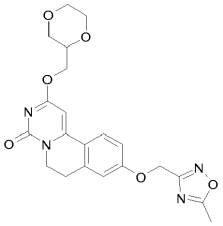
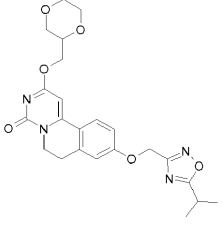
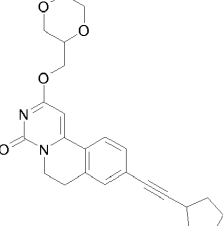
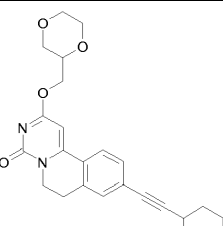
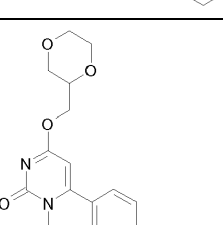
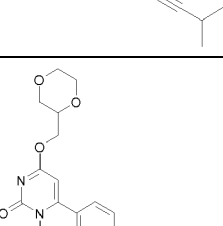
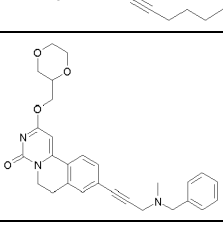
45		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	382	NA
46		9-(1,5-Dimetylo-1H-pirazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	438	439
47		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-pirazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	424	425
48		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-[1,2,4]oksadiazol-5-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	426	427
49		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-morfolin-4-ylo-fenylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	475	476
50		3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-4-fluorobenzamid	451	452
51		3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-piryrido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-5-fluorobenzamid	451	452

52		9-(3,3-Dimetylobut-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	394	395
53		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-yloetynylo-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	415	416
54		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metyloizoksazol-5-ilometoksy)-6,7-dihydro-piry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	425	426
55		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	396	397
56		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	421	422
57		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	314	NA
58		9-(3,6-Dihydro-2H-piran-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	396	397

59		5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-pirydyn-2-karboni-tryl	416	417
60		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-izopropoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	449	450
61		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	435	436
62		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-morfolin-4-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihy-dropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	476	477
63		9-(2,3-Dimetoksyfenylo)-2-([1,4]di-oksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	450	451
64		9-(3-Chloro-2-metoksypirydyn-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihy-dropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	455	456
65		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-me-tylopirydyn-4-ylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	405	406

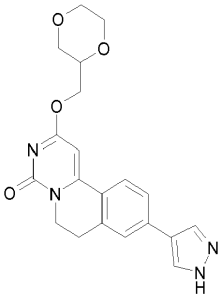
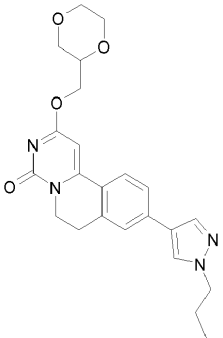
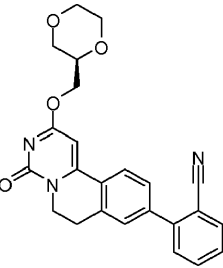
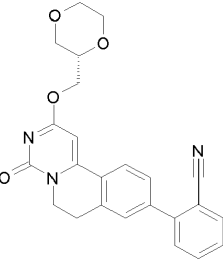
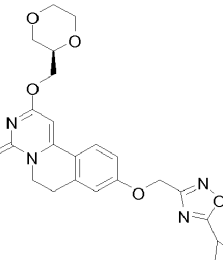
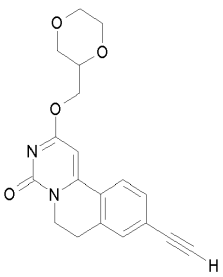
66		3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-izonikotynonitryl	416	417
67		9-(2,5-Dimetoksyfenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	450	451
68		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirydynyl-5'-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	474	475
69		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	435	436
70		9-(2,6-Dimetoksypirydyn-3-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	451	452
71		4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]-nikotynonitryl	416	417

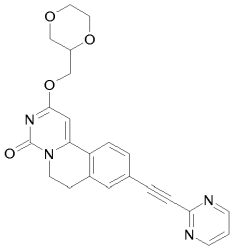
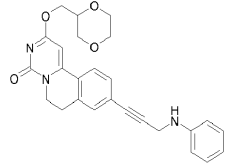
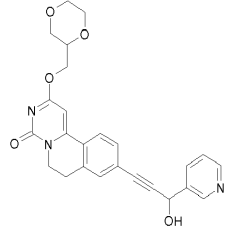
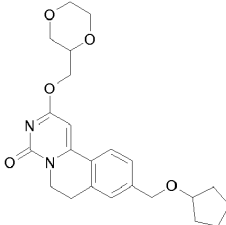
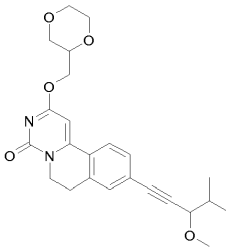
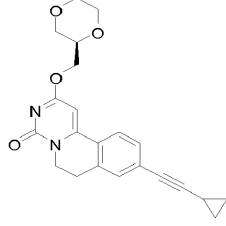
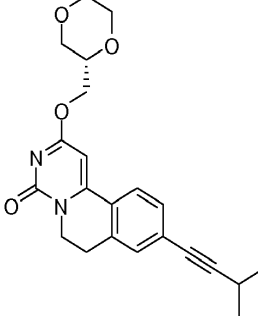
72		9-tert-Butoksymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
73		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirolidyn-1-ylopirydyń-3-ylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	460	461
74		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-pirolidyn-1-ylopirydyń-3-ylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	460	461
75		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-fenylookszakol-2-ilometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	487	488
76		9-(5-tert-Butylookszakol-2-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	467	NA
77		9-(5-Cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	452	453
78		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-etylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	440	441

79		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	426	427
80		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-izopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	454	455
81		9-Cyklopentylotynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	406	407
82		9-Cykloheksylotynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	420	421
83		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	380	381
84		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-heks-1-ynylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	394	395
85		9-[3-(Benzylometyloamino)prop-1-ynylo]-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	471	472

86		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-5-metyloheks-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	424	425
87		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	382	383
88		9-Cyklopropylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	354	355
89		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	396	397
90		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	410	411
91		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hydroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	424	425
92		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-fenylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	458	459
93		9-(3-Benzylaminoprop-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	457	458

94		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[(furan-2-ylometylo)amino]-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	409	410
95		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-etylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	408	409
96		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[1-(3-metylobutylo)-1H-pirazol-4-ilo]-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	450	451
97		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylofuran-2-ylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	394	395
98		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyheks-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	410	411
99		9-(3,5-Dimetylo-1H-pirazol-4-ilo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	408	409

100		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	380	381
101		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-propylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	422	423
102		2-[2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl	415	416
103		2-[2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitryl	415	416
104		9-(5-Cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylo-metoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	452	453
105		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-etynylo-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	338	331

106		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-piry-midyn-2-yloetynylo-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	416	417
107		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenyloaminoprop-1-ynylo)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	443	444
108		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-yloprop-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	445	446
109		9-Cyklopentyloksymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	412	413
110		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	424	425
111		9-Cyklopropyloetynylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	378	379
112		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	380	381

113		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-imidazol-1-iloprop-1-ynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	418	419
114		9-(2-Cyklopropyloetylo)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	382	383
115		9-Cyklopentyloksymetylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	412	413
116		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-ylopropylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	449	450
117		9-Alliloksy-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	370	371
118		9-Alliloksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	370	371
119		2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-yloksymetylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
120		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-{3-[(pirydyn-3-ylometylo)amino]prop-1-ynylo}-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-on	458	459

121		2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pentylo-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	384	385
122		9-Cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	378	379
123		9-(2-Cyklopropyloetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	382	383
124		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksetan-3-yloksymetylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
125		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-oksyetan-3-ylometoksymetylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
126		9-(2,2-Dimetylobutyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on	414	415

128		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etyloheksyloamino)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	441	442
129		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksyetoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	388	389
130		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksyetoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	402	403
131		9-Cyklopropylometoksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-piry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	384	385
132		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-fluoroetoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	376	377
133		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-metoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	426	427
134		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-etoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-fluoroetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	414	415
136		9-(2,2-Dimetylopropoksymetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-mido[6,1-a]izochinolin-4-on	414	415

137		9-Cykloheksyloksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	426	427
138		9-Cyklopropylometoksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	398	399
139		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
140		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3 -hydroksybutylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	386	387
141		9-(4,4-Dimetylopentyloksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
142		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
143		9-(3-Cyklopropylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	412	413
145		9-Cykloheksyloamino-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	411	413

146		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4,4-dimetylopentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
147		9-Cyklopentylometoksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
149		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenyloaminopropylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	447	448
150		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksypentylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
151		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	386	387
152		9-(Cykloheksylometetyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	425	426
153		9-(Cykloheksylometetyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	425	426

154		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[(tetrahydropiran-4-ylometylo)amino]-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	427	428
155		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hidroksypentylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
156		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksy-3-metylobutylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksypentylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
158		9-(2,2-Dimetylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
159		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	428	429
160		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hidroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	414	415

161		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-ylometoksymetylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	442	443
162		2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-metoksy-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksetan-3-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401
164		9-(3-Cyklopropylopropoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	412	413
165		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	386	387
166		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	426	427
167		2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksytetrahydropiran-4-ylotylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]izochinolin-4-on	386	387

169		2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	426	427
170		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	416	417
171		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	416	417
172		2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	416	417
173		2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	416	417
174		2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksybutylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-on	400	401

5 **Tabela III: Dane NMR związków według wynalazku**

Nr związ ku	Dane NMR (δ)
1	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 6,89 (1 H, dd), 6,78 (1 H, d), 6,26 (1 H, s), 6,13 - 5,94 (1 H, m), 5,48 - 5,24 (2 H, m), 4,59 (2 H, dt), 4,48 - 4,30 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,10 - 4,02 (1 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,89 - 3,57 (4 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t)
2	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
3	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,77 (2 H, br. s.), 7,86 (1 H, d), 7,76 - 7,46 (4 H, m), 6,48 (1 H, br. s.), 4,60 - 4,36 (2 H, m), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,94 - 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,15 (2 H, br. s.)
4	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,83 - 7,94 (2 H, m), 7,78 - 7,71 (1 H, m), 7,67 - 7,53 (4 H, m), 6,48 (1 H, s), 4,53 - 4,43 (2 H, m), 4,34 - 4,27 (2 H, m), 4,07 - 4,01 (1 H, m), 3,93 - 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t)
5	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,90 (1 H, d), 7,87 - 7,79 (2 H, m), 7,73 - 7,69 (1 H, m), 7,65 - 7,56 (2 H, m), 7,52 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
6	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 - 7,68 (5 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, d), 6,44 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
7	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,71 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 4,86 (2 H, s), 4,51 - 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 (2 H, t)
8	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 - 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)
9	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,63 (1 H, d), 7,75 (1 H, td), 7,64 (1 H, d), 7,50 (1 H, d), 7,29 - 7,24 (1 H, m), 6,99 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,29 (2 H, d), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
10	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,49 (3 H, d), 7,40 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (5 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,09 (2 H, t)
11	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,87 (1 H, d), 7,83 - 7,76 (2 H, m), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,41 - 7,32 (1 H, m), 7,31 - 7,23 (3 H, m), 7,18 (1 H, s), 6,43 (1 H, s), 4,46 (2 H, br. s.), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,97 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)
12	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,20 (1 H, d), 7,76 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,35 (2 H, m), 7,336 - 7,26 (1 H, m), 6,68 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,08 - 3,96 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,42 (9 H, s)
13	(^1H DMSO- d_6) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
14	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,45 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, dd), 7,50 - 7,46 (1 H, m), 6,87 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)

15	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,97 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,83 (2 H, dd), 7,63 (1 H, dd), 7,55 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 3,99 (1 H, tt), 3,91 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
16	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)
17	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,03 (1 H, dd), 6,94 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,50 - 4,33 (2 H, m), 4,27 - 4,14 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 1,47 (9 H, s)
18	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,80 (1 H, d), 8,32 (1 H, d), 8,16 - 7,96 (2 H, m), 7,85 (1 H, d), 7,65 (1 H, dd), 7,57 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,60 (5 H, m), 3,58 - 3,44 (1 H, m), 3,20 - 3,02 (5 H, m)
19	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,28 - 4,18 (2 H, m), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,66 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t), 2,45 (2 H, t), 1,68 (2 H, sxt), 1,09 (3 H, t)
20	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)
21	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,53 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,95 (1 H, m), 3,93 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)
22	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,51 (1 H, br. s.), 7,94 (1 H, s), 7,79 - 7,67 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,58 - 7,47 (2 H, m), 7,33 (1 H, t), 6,67 (1 H, br. s.), 6,43 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,04 (1 H, td), 3,97 - 3,65 (5 H, m), 3,61 - 3,48 (1 H, m), 3,11 (2 H, t)
23	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,50 (1 H, s), 7,45 - 7,32 (2 H, m), 7,13 - 7,01 (2 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,45 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, t), 3,08 (2 H, t)
24	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,56 - 8,45 (1 H, m), 8,38 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,42 (1 H, t), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,36 (2 H, m), 4,31 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
25	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,17 (1 H, d), 8,01 (1 H, s), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,60 (3 H, m), 7,57 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
26	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,74 (1 H, d), 7,57 (3 H, d), 7,48 (1 H, s), 7,01 (2 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 3,99 (1 H, dd), 3,92 - 3,60 (8 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,06 (2 H, t)
27	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,18 (1 H, s), 7,84 (3 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,64 - 7,55 (2 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,39 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,09 - 3,98 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
28	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,45 (1 H, dd), 7,88 - 7,74 (2 H, m), 7,65 (1 H, d), 7,58 (1 H, s), 7,36 - 7,25 (1 H, m), 6,46 (1 H, s), 4,57 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,03 (1 H, td), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
29	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,80 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,50 - 7,32 (3 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 - 3,97 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,11 (2 H, t), 2,26 (5 H, s)
30	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,33 (1 H, s), 6,41 - 6,34 (1 H, m), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (1 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,56 - 1,45 (1 H, m), 1,01 - 0,83 (4 H, m)
31	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,38 (2 H, m), 4,31 - 4,17 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,18 - 1,75 (7 H, m), 1,29 (1 H, s)

32	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 9,32 (1 H, s), 9,04 (2 H, s), 7,90 (1 H, d), 7,66 (1 H, dd), 7,58 (1 H, s), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,27 (2 H, m), 4,11 - 3,99 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,17 (2 H, t)
33	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, t), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,45 (2 H, d), 2,29 (2 H, dd), 1,91 - 1,58 (4 H, m)
34	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,07 (1 H, d), 7,97 (1 H, s), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,62 - 7,53 (2 H, m), 7,39 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 6,52 (1 H, d), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,91 - 3,76 (5 H, m), 3,71 - 3,58 (2 H, m), 3,55 - 3,47 (1 H, m), 3,40 (1 H, m), 3,29 (1 H, s), 3,10 (2 H, t)
35	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,84 (1 H, d), 7,96 (1 H, d), 7,85 (1 H, d), 7,64 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t), 2,74 (3 H, s)
36	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,69 (1 H, d), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,65 - 7,57 (3 H, m), 7,33 (1 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,05 (1 H, s), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,07 (2 H, t)
37	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,24 (2 H, t), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,55 - 3,33 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)
38	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26 - 4,20 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,90 - 2,83 (2 H, m), 2,75 - 2,68 (2 H, m)
39	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,37 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 (2 H, s), 4,48 - 4,378 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,96 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)
40	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,50 - 7,44 (3 H, m), 7,41 (1 H, s), 6,94 - 6,84 (2 H, m), 6,35 (1 H, s), 4,45 - 4,36 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,04 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,62 (8 H, m), 3,48 (1 H, dd), 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
41	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,78 (1 H, d), 8,59 (1 H, dd), 7,83 (1 H, dt), 7,71 (1 H, d), 7,54 (1 H, dd), 7,49 (1 H, s), 7,39 - 7,25 (1 H, m), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,30 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)
42	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,93 (2 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,59 (3 H, m), 7,54 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,49 - 4,35 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,16 - 2,97 (5 H, m)
43	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,55 (1 H, br. s.), 7,50 - 7,37 (1 H, m), 7,24 (1 H, d), 7,18 (1 H, br. s.), 7,00 (1 H, d), 6,46 (1 H, br. s.), 4,47 (2 H, d), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,98 - 3,66 (7 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,12 (2 H, br. s.), 1,83 (1 H, br. s.)
44	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
45	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,39 (1 H, d), 7,34 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,51 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,99 (1 H, td), 3,91 - 3,59 (7 H, m), 3,50 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,74 (2 H, t)
46	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,30 (1 H, s), 6,13 (1 H, s), 5,09 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (8 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,30 (3 H, s)

47	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,33 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,12 (2 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,23 - 4,143 (2 H, m), 4,02 - 3,89 (4 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,96 (2 H, t)
48	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,99 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,33 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 2,45 (3 H, s)
49	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,66 - 7,57 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,04 (2 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,35 - 4,24 (2 H, m), 4,04 (1 H, dd), 3,97 - 3,66 (9 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,32 - 3,20 (4 H, m), 3,10 (2 H, s)
50	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,06 (1 H, dd), 7,92 - 7,78 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,36 - 7,24 (1 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,38 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,13 - 3,99 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)
51	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,95 (1 H, t), 7,80 (1 H, d), 7,67 - 7,54 (3 H, m), 7,54 - 7,45 (1 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,35 (2 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
52	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, d), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,36 (9 H, s)
53	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,72 - 8,64 (2 H, m), 7,75 (1 H, d), 7,59 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,48 - 7,42 (2 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,55 - 4,39 (2 H, m), 4,34 - 4,22 (2 H, m), 4,03 (1 H, dd), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
54	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 6,98 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,06 - 2,96 (2 H, m), 2,35 (3 H, s)
55	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,39 - 7,35 (1 H, m), 7,32 (1 H, d), 6,33 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,60 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t), 1,62 (6 H, s)
56	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,24 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,52 - 4,41 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,02 (4 H, s), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
58	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,70 (1 H, d), 7,43 (1 H, dd), 7,33 (1 H, d), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, dt), 4,53 - 4,34 (4 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,06 - 3,94 (3 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,62 - 2,50 (2 H, m)
59	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 9,02 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,97 - 7,80 (2 H, m), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,36 - 4,25 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,16 (2 H, t)
60	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,43 (1 H, d), 7,86 - 7,74 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,80 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 5,44 - 5,31 (1 H, m), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,40 (6 H, d)
61	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,44 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,57 (1 H, dd), 7,48 (1 H, d), 6,85 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,37 (4 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t), 1,45 (3 H, t)
62	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,52 (1 H, d), 7,85 - 7,72 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,75 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,22 (2 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,58 (13 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,09 (2 H, s)
63	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,21 - 7,12 (1 H, m), 6,99 (2 H, ddd), 6,45 (1 H, s), 4,53 - 4,40 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,06 - 3,98 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,92 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
64	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,15 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,45 - 7,40 (1 H, m), 6,91 (1 H, d), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 (2 H, s), 4,07 - 3,98 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (4 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)

65	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,62 (1 H, d), 7,84 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 7,36 (1 H, dd), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t), 2,68 (3 H, s)
66	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,88 (1 H, s), 8,82 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,53 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,00 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
67	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, dd), 7,50 (1 H, s), 6,88 - 7,03 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (11 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
68	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,50 (1 H, d), 7,74 (2 H, td), 7,55 (1 H, dd), 7,45 (1 H, s), 6,75 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,58 (9 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,70 (6 H, br. s.)
69	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,21 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,66 (2 H, ddd), 7,56 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (4 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,42 (3 H, t)
70	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 6,47 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,33 - 4,23 (2 H, m), 4,03 (6 H, d), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,59 - 3,48 (2 H, m), 3,08 (2 H, t)
71	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 9,00 (1 H, s), 8,87 (1 H, d), 7,87 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,52 - 7,48 (1 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
72	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,48 (2 H, s), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,42 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,30 (9 H, s)
73	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,19 (1 H, dd), 7,69 (1 H, d), 7,38 (2 H, ddd), 7,29 (1 H, d), 6,72 (1 H, dd), 6,40 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,18 - 3,08 (4 H, m), 3,04 (2 H, t), 1,82 - 1,72 (4 H, m)
74	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,51 (1 H, d), 7,75 (2 H, td), 7,56 (1 H, dd), 7,46 (1 H, s), 6,48 (1 H, d), 6,41 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,61 - 3,45 (5 H, m), 3,09 (2 H, t), 2,14 - 1,99 (4 H, m)
75	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,70 - 7,57 (2 H, m), 7,47 - 7,20 (5 H, m), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,56 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
76	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,75 (1 H, s), 6,31 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,53 - 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,32 (9 H, s)
77	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,14 (2 H, m), 3,96 (1 H, qd), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t), 2,29 - 2,17 (1 H, m), 1,30 - 1,24 (4 H, m)
78	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,30 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,580 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 3,02 - 2,85 (4 H, m), 1,41 (3 H, t)
79	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,95 (1 H, d), 6,32 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,52 - 4,37 (2 H, m), 4,28 - 4,20 (2 H, m), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,67 (3 H, s)
80	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,26 (1 H, dt), 2,99 (2 H, t), 1,43 (6 H, d)

81	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,34 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,88 (1 H, m), 2,13 - 1,97 (2 H, m), 1,90 - 1,56 (6 H, m)
82	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, d), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,71 - 2,58 (1 H, m), 1,99 - 1,31 (10 H, m)
83	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,88 - 2,78 (1 H, m), 1,31 (6 H, d)
84	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,47 (2 H, t), 1,70 - 1,45 (4 H, m), 0,99 (3 H, t)
85	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,31 (5 H, m), 7,27 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (7 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,52 - 3,45 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,42 (3 H, s)
86	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,70 - 4,65 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00-3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,93 - 1,65 (4 H, m), 1,00 - 0,97 (6 H, m)
87	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,80 - 4,77 (1 H, m), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01-3,97 (1 H, m), 3,89 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,99 (1 H, d), 1,57 (3 H, d)
88	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,07 (1 H, d), 6,99 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 2,07 - 1,86 (1 H, m), 1,15 - 1,06 (2 H, m), 0,85 - 0,78 (2 H, m)
89	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,43 - 4,41 (1 H, m), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,87 - 3,40 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,67 - 1,65 (2 H, m), 0,98 (3 H, t)
90	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,28 - 4,25 (3 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,85 - 3,38 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,85 - 1,80 (1 H, m), 0,98 (6 H, t)
91	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,44 (1 H, s), 7,38 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,27 (1 H, S), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,86 - 3,74 (3 H, m), 3,67 - 3,60 (2 H, m) 3,52 - 3,46 (1 H, m), 3,37 - 3,35 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,66 - 1,62 (4 H, m), 0,99 (6 H, t)
92	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,71 (2 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,47 (1 H, d), 7,43 - 7,32 (4 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,98 (1 H, m), 3,97 - 3,68 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,53 (1 H, s), 1,88 (3 H, s)
93	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,43 - 7,29 (7 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 - 3,95 (3 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t)
94	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m)
95	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,51 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,330 - 4,20 (4 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,87 (5 H, s), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,57 (4 H, t)
96	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,27 - 4,18 (4 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,86 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,88 - 1,79 (2 H, m), 1,69 - 1,59 (1 H, m), 1,00 (6 H, d)

97	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,03 (1 H, d), 7,67 - 7,63 (2 H, m), 7,05 (1 H, d), 6,65 (1 H, s), 6,28 (1 H, dd), 4,30 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,89 - 3,75 (3 H, m), 3,63 (2 H, dd), 3,50 (1 H, d), 3,39 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,37 (3 H, s)
98	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,66 - 4,61 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, t), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,88 (1 H, m), 3,88 - 3,46 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,90 - 1,89 (1 H, m), 1,81 - 1,77 (2 H, m), 1,57 - 1,54 (2 H, m), 1,00 (3 H, t)
99	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,33 - 7,28 (1 H, m), 7,22 (1 H, s), 6,41 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,85 (5 H, m), 3,54 - 3,47 (1 H, m), 3,07 (2 H, d), 2,36 (6 H, s)
100	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,36 (1 H, br. s.), 8,07 (1 H, br. s.), 7,99 (1 H, d), 7,64 - 7,70 (2 H, m), 6,65 (1 H, s), 4,31 - 4,22 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,90 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,70 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,50 (1 H, m), 3,55 - 3,45 (1 H, m), 3,39 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
101	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (1 H, d), 7,74 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,44 - 7,38 (1 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,48 - 4,348 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,15 (2 H, t), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,64 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)
102	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,91 - 7,80 (2 H, m), 7,71 (1 H, dd), 7,62 - 7,45 (4 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
103	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,80 - 7,90 (2 H, m), 7,79 - 7,69 (1 H, m), 7,66 - 7,51 (4 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,41 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,14 (2 H, t)
104	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,15 (2 H, m), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,29 - 2,18 (1 H, m), 1,33 - 1,20 (4 H, m)
105	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,610 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s)
106	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 9,18 (1 H, s), 8,88 (2 H, s), 7,72 (1 H, d), 7,60 - 7,53 (1 H, m), 7,51 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)
107	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm: 7,54 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,32 (1 H, s), 7,26 - 7,22 (2 H, m), 6,81 (1 H, t), 6,75 (2 H, dd), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 - 4,17 (4 H, m), 4,00 - 3,91 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,97 (2 H, t)
108	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,36 (1 H, d), 7,89 - 7,65 (3 H, m), 7,62 - 7,55 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,22 - 3,14 (1 H, m), 3,09 (2 H, t), 1,40 (1 H, t)
110	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)
111	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,27 (1 H, s), 6,32 (1 H, s), 4,45 - 4,34 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,96 (1 H, qd), 3,86 - 3,60 (5 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,94 (2 H, t), 1,46 (1 H, tt), 0,94 - 0,86 (2 H, m), 0,86 - 0,79 (2 H, m)
112	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,43 - 3,35 (1 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,95 - 2,85 (1 H, m), 2,76 - 2,64 (1 H, m), 1,84 - 1,62 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)

113	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 5,00 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
114	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m)
115	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,07 - 3,93 (2 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 1,82 - 1,70 (6 H, m), 1,62 - 1,50 (2 H, m)
117	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,45 (1 H, dd), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dd), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t)
118	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,44 (1 H, m), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dt), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)
119	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,31 (1 H, s), 6,41 - 6,38 (1 H, m), 4,61 (2 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (3 H, dt), 3,89 - 3,60 (6 H, m), 3,53 - 3,43 (3 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m), 1,74 - 1,64 (2 H, m)
120	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 8,62 (1 H, br. s.), 8,53 (1 H, br. s.), 7,73 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 7,29 (1 H, d), 6,36 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (3 H, m), 3,89 - 3,61 (7 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)
121	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,19 (1 H, dd), 7,10 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,64 (2 H, t), 1,63 (2 H, m), 1,37 - 1,29 (4 H, m), 0,94 - 0,86 (3 H, m)
122	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)
123	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)
124	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,82 - 4,75 (2 H, m), 4,72 - 4,64 (3 H, m), 4,49 (2 H, s), 4,48 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, dd), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t)
125	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,62 (2 H, s), 4,54 (2 H, d), 4,48 - 4,36 (4 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,58 (2 H, s), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 1,36 (3 H, s)
126	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)
127	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, d), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,97 (1 H, td), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,42 - 3,35 (1 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,93 - 2,85 (2 H, m), 2,70 (1 H, m), 1,84 - 1,63 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)
128	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,51 (1 H, d), 6,63 (1 H, d), 6,49 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,46 - 4,356 (2 H, m), 4,21 - 4,11 (2 H, m), 3,97 (1 H, ddt), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,10 (2 H, d), 2,91 (2 H, t), 1,61 (1 H, m), 1,47 - 1,26 (8 H, m), 0,97 - 0,88 (6 H, m)

129	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,93 (1 H, dd), 6,82 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,30 (1 H, s), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,22 - 4,14 (4 H, m), 4,03 - 3,94 (1 H, m), 3,88 - 3,628 (7 H, m), 3,53 - 3,453 (4 H, m), 2,97 (2 H, t)
130	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 6,90 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,29 - 6,24 (1 H, m), 4,46 - 4,32 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (4 H, m), 4,01 - 3,90 (1 H, m), 3,88 - 3,54 (9 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, s), 1,23 (3 H, t)
131	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,60 - 7,67 (1 H, m), 6,93 - 6,86 (1 H, m), 6,78 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (7 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,01 - 2,93 (2 H, m), 1,37 - 1,227 (1 H, m), 0,73 - 0,65 (2 H, m), 0,42 - 0,34 (2 H, m)
132	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,93 (1 H, s), 6,82 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 4,90 - 4,82 (1 H, m), 4,74 - 4,67 (1 H, m), 4,48 - 4,28 (3 H, m), 4,26 - 4,14 (3 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,90 - 3,58 (5 H, m), 3,53 - 3,41 (1 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m)
133	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,40 - 7,35 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 4,47 (4 H, s), 4,28 - 4,15 (1 H, m), 3,93 - 3,56 (10 H, m), 3,43 (5 H, s), 3,06 - 2,95 (2 H, m)
134	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,47 - 7,41 (1 H, m), 7,38 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,37 - 4,49 (4 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (1 H, m), 3,93 - 3,44 (12 H, m), 3,05 - 2,94 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)
135	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,47 - 7,42 (1 H, m), 7,40 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,73 - 4,67 (1 H, m), 4,62 - 4,54 (1 H, m), 4,49 (4 H, s), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,94 - 3,60 (7 H, m), 3,56 - 3,43 (1 H, m), 3,05 - 2,96 (2 H, m)
136	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,57 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,06 - 3,92 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,17 (2 H, s), 3,09 - 2,96 (2 H, m), 0,97 (9 H, s)
137	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,70 - 7,64 (1 H, m), 7,40 - 7,33 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,59 (2 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,27 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,94 (1 H, m), 3,93 - 3,59 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,45 - 3,34 (1 H, m), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,05 - 1,90 (2 H, m), 1,82 - 1,71 (2 H, m), 1,48 - 1,18 (6 H, m)
138	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,58 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,176 (2 H, m), 4,05 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,38 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 1,20 - 1,05 (1 H, m), 0,63 - 0,54 (2 H, m), 0,29 - 0,20 (2 H, m)
139	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,62 (1 H, s), 6,91 (1 H, m), 6,81 (1 H, m), 6,27 (1 H, s), 4,41 (2 H, s), 4,25 - 4,21 (2 H, m), 4,10 - 3,41 (12 H, m), 2,96 (2 H, t), 2,01 - 1,84 (1 H, m), 1,76 - 1,36 (5 H, m)
140	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,91 (1 H, d), 7,28 - 7,18 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,32 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (2 H, m), 3,92 - 3,71 (3 H, m), 3,70 - 3,43 (4 H, m), 3,38 (2 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m), 2,78 - 2,58 (2 H, m), 1,68 - 1,58 (2 H, m), 1,08 (3 H, d)
141	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)
142	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,40 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 3,99 - 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,39 (3 H, s), 3,00 - 2,93 (3 H, m), 2,83 - 2,82 (1 H, m), 2,66 - 2,64 (1 H, m), 1,95 - 1,91 (1 H, m), 1,75 - 1,73 (2 H, m), 0,90 (6 H, t)
143	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78 - 0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

145	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,47 (1 H, d), 6,55 - 6,48 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 6,18 (1 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (2 H, m), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,83 (5 H, dd), 3,53 - 3,43 (1 H, m), 3,40 - 3,28 (1 H, m), 2,89 (2 H, t), 2,13 - 1,98 (2 H, m), 1,86 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,63 (1 H, m), 1,50 - 1,11 (5 H, m)
146	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,95 - 7,87 (1 H, m), 7,29 - 7,19 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,54 - 4,44 (1 H, m), 4,29 - 4,21 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (2 H, m), 3,91 - 3,72 (3 H, m), 3,70 - 3,54 (2 H, m), 3,54 - 3,43 (1 H, m), 3,43 - 3,34 (1 H, m), 3,06 - 2,81 (4 H, m), 2,63 - 2,52 (1 H, m), 1,81 - 1,64 (1 H, m), 1,52 - 1,36 (1 H, m), 0,81 (9 H, s)
147	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,38 - 7,32 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,56 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,94 - 3,5994 (4 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,40 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 2,30 - 2,16 (1 H, m), 1,86 - 1,72 (2 H, m), 1,66 - 1,51 (5 H, m), 1,35 - 1,20 (2 H, m)
148	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,12 (1 H, d), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,34 - 3,30 (4 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,81 - 2,60 (2 H, m), 1,89 - 1,676 (2 H, m), 1,18 (3 H, d)
149	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm: 7,62 (1 H, d), 7,23 - 7,13 (4 H, m), 6,71 (1 H, t), 6,58 (2 H, d), 6,12 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,08 - 3,98 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,17 (2 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m)
150	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,69 (2 H, t), 1,89 - 1,62 (2 H, m), 1,52 - 1,45 (2 H, m), 1,31 - 1,30 (1 H, m), 1,20 (3 H, d)
151	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,70 (2 H, t), 1,76 - 1,60 (4 H, m), 1,31 - 1,26 (1 H, m)
152	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,513 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m), 3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60-1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)
153	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,52 - 7,46 (1 H, m), 6,55 - 6,50 (1 H, m), 6,40 - 6,36 (1 H, m), 6,19 (1 H, s), 4,48 - 4,33 (2 H, m), 4,23 - 4,13 (2 H, m), 4,04 - 3,92 (1 H, m), 3,85 (5 H, d), 3,56 - 3,42 (1 H, m), 3,06 - 2,99 (2 H, m), 2,93 - 2,84 (2 H, m), 1,92 - 1,50 (6 H, m), 1,36 - 1,12 (3 H, m), 1,08 - 0,91 (2 H, m)
154	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,59 - 6,49 (1 H, m), 6,44 - 6,35 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 4,05 - 3,93 (3 H, m), 3,92 - 3,59 (5 H, m), 3,56 - 3,32 (3 H, m), 3,16 - 3,07 (2 H, m), 2,96 - 2,84 (2 H, m), 1,98 - 1,80 (1 H, m), 1,79 - 1,64 (2 H, m), 1,428 - 1,28 (2 H, m)
155	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,54 - 7,46 (1 H, m), 7,14 - 7,08 (1 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 4,35 - 4,21 (2 H, m), 4,13 - 3,99 (2 H, m), 3,91 - 3,80 (1 H, m), 3,79 - 3,45 (5 H, m), 3,41 - 3,30 (1 H, m), 2,86 (2 H, t), 2,64 - 2,54 (2 H, m), 1,67 - 1,58 (2 H, m), 1,45 (4 H, d), 0,80 (6 H, m)
156	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,23 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,82 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, br. t), 2,79 - 2,70 (2 H, m), 1,82 - 1,74 (2 H, m), 1,30 (6 H, s)
157	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 - 7,59 (1 H, m), 7,25 - 7,20 (1 H, m), 7,14 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,16 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,44 (7 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,92 - 2,81 (1 H, m), 2,78 - 2,67 (1 H, m), 1,87 - 1,68 (2 H, m), 1,62 - 1,42 (2 H, m), 0,96 (3 H, s)
158	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,70 - 7,56 (1 H, d), 6,95 - 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,10 - 3,57 (8 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 1,05 (9H, s)

159	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,88 (1 H, dd), 6,77 (1H, d), 6,28 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,05 - 3,96 (3 H, m), 3,88 - 3,65 (7 H, m), 3,51 - 3,43 (3 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,12 - 2,01 (1 H, m), 1,78 - 1,75 (2 H, m), 1,59 - 1,42 (2 H, m)
160	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,35 - 7,18 (1 H, m), 7,12 (1H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,75 - 2,60 (2 H, m), 1,80 - 1,65 (2 H, m), 1,55 - 1,48 (2 H, m), 1,22 (6 H, s)
161	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,55 (2 H, s), 4,48 - 4,38 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,02 - 3,96 (3 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,55 - 3,35 (5 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,00 - 1,86 (1 H, m), 1,69 (2 H, dd), 1,38 (2 H, dd)
162	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)
163	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,81 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 4,91 (2 H, t), 4,56 (2 H, t), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2H, d), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,96 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,51 - 3,45 (2 H, m), 2,98 (2H, t)
164	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,93 (1 H, d), 6,97 - 6,92 (2 H, m), 6,53 (1 H, s), 4,24 - 4,23 (2H, m), 4,08 (2 H, t), 4,00 (2 H, t), 3,98 - 3,74 (3 H, m), 3,68 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,48 (1 H, m), 3,37 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,84 - 1,80 (2 H, m), 1,36 - 1,30 (2 H, m), 0,81 - 0,63 (1 H, m), 0,42 - 0,39 (2 H, m), 0,04 - 0,02 (2 H, m)
165	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,24 (1H, dd), 7,16 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,02 - 4,00 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (3 H, m), 3,52 (3 H, m), 3,43 (2 H, t), 3,38 (3 H, s), 3,02 (2H, t), 2,78 (2 H, t), 1,96 - 1,92 (2 H, m)
166	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01 - 3,95 (1 H, m), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,85 - 2,81 (2 H, m), 2,13 (1H, br s), 1,93 - 1,79 (4 H, m), 1,72 - 1,55 (6 H, m)
167	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,59 (1 H, d), 7,37 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,34 (1 H, s), 4,44 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 4,01 - 3,92 (3 H, m), 3,88 - 3,60 (7 H, m), 3,47 (1 H, t), 2,94 (2 H, t), 2,07 - 2,02 (2 H, m), 1,95-1,88 (2H, m)
168	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,17 (1H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,93- 3,65 (5 H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,44 (2 H, t), 3,40 (3H, s), 3,02 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,00-1,89 (2H, m)
169	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,55 (1 H, d), 7,16 (1H, dd), 7,08 (1H, s), 6,29 (1 H, s), 4,41 - 4,29 (2 H, m), 4,13 (2 H, t), 3,95 - 3,86 (1 H, m), 3,81- 3,54 (5 H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,91 (2 H, t), 2,78-2,72 (2H, m), 1,87-1,75 (4 H, m), 1,72-1,53 (6 H, m)
170	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,66 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,71-1,62 (2 H, m), 0,96 (3 H, t)
171	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,18 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,91- 3,65 (8 H, m), 3,51 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)
172	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,85 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,72-1,62 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)
173	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26-4,19 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,92- 3,65 (8 H, m), 3,52 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)

174	(¹ H, CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,22 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,41 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,06 - 4,00 (1 H, m), 3,92- 3,66 (5 H, m), 3,57-3,50 (1H, m), 3,43 (2 H, t), 3,37 (3H, s), 3,01 (2 H, t), 2,71 (2 H, t), 1,80-1,61 (2H, m), 1,69-1,62 (2H,m)
-----	--

Przykłady biologiczne

1. Testy *in vitro*

1.1. Test komórkowy: test wiązania GTP-γS.

- 5 **[0513]** Następujący test można stosować do określenia aktywacji GPR84. Test wiązania [³⁵S]GTPγS umożliwia pomiar poziomu aktywacji białka G po związaniu agonisty z GPCR, przez określenie wiązania niehydrolizowalnego analogu [³⁵S]GTPγS z podjednostkami Gα.
- 10 **[0514]** Test przeprowadza się w 96-studzienkowej płytce, do której dodawane są następujące odczynniki. Najpierw do płytki testowej dodaje się 50 μl związku, po czym dodaje się 20 μl 3,3' diindolilometanu w stężeniu równym EC₈₀ (stężeniu, które zapewnia 80% aktywności GPR84). W ostatnim etapie dodaje się 30 μl mieszaniny zawierającej membrany-kulki GTPγS-SpA [mieszanina zawiera 20 μg/studzienkę membran uzyskanych ze stabilnej linii komórkowej nadeksprymującej GPR84 (membrany są wstępnie inkubowane z 0,1 μM GDP przez 15 min w 4°C), 0,1 nM [³⁵S]GTPγS (Perkin Elmer, NEG030) i 0,5 mg/studzienkę kulek PVT-WGA SpA (Perkin Elmer, RPNQ0001)]. Wszystkie składniki są rozcieńczane w buforze testowym zawierającym 20 mM HEPES pH 7,4; 5 mM MgCl₂; 250 mM NaCl; 0,05% BSA; 75 ug/ml saponiny. Mieszaniny reakcyjne inkubuje się przez 90 min w temperaturze pokojowej, a następnie odwirowuje przy 2000 obr/min przez 15 min. Odczyt płytek wykonuje się na czytniku Topcount (Perkin Elmer) bezpośrednio po odwirowaniu (czas odczytu, 1 min/studzienkę).
- 20

TABELA IV: Test GPR84, IC₅₀ (nM) GTP γ S wybranych związków według wynalazku.

na: nieaktywny

* > 1001 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 0,01- 100 nM

Numer związku	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	****

Numer związku	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	***

Numer związku	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	****

Numer związku	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. Testy komórkowe

2.1. Test migracji ludzkich neutrofilów

5 [0515] Ustalono, że agoniści GPR84 (MCFA, tacy jak dekanian sodu, 3,3' diindolilometan i embelin) wywołują chemotaksję neutrofilów, a antagoniści GPR84 mogą blokować chemotaksję wywołaną przez agonistów GPR84, ale nie chemotaksję wywołaną przez IL8, co wskazuje, że receptor 84 sprzężony z białkiem G (GPR84) jest kluczowym czynnikiem w procesie rekrutacji neutrofilów.

10 [0516] W związku z tym wpływ agonistów lub antagonistów GPR84 można oceniać w teście migracji neutrofilów. W teście migracji neutrofilów, neutrofile, świeżo wyizolowane z kożuszków leukocytno-płytkowych od ludzkich ochotników, są poddawane działaniu

związku przez 30 minut. Następnie neutrofile są przenoszone do górnych studzienek przepuszczalnego układu podporowego Corning HTS transwell 96, w którym dolne studzienki są wypełnione roztworem embelin w stężeniu równym EC_{80} (stężeniu, które zapewnia 80% aktywności GPR84). Po 1 h inkubacji migrację neutrofilów w kierunku embelin w dolnym przedziale można oznaczyć ilościowo, mierząc zawartość ATP w dolnych studzienkach z użyciem układu testowego do wykrywania ATP, ATPlite luminescence (Perkin Elmer, nr kat.: 436110).

2.1.1 Izolacja neutrofilów z ludzkiego kożuszka leukocytno-płytkowego

[0517] Ludzki kożuszek leukocytno-płytkowy rozcieńcza się równą objętością lodowatego DPBS. 20 ml rozcieńczonego kożuszka leukocytno-płytkowego delikatnie miesza się z 4 ml buforu ACD (140 mM kwas cytrynowy, 200 mM cytrynian sodu i 220 mM dekstroza). Następnie 12 ml roztworu 6% dekstran/0,9% NaCl (15 g dekstranu T2000 i 2,25 g NaCl rozpuszczone w 250 ml H_2O) dodaje się do mieszaniny i próbki delikatnie odwraca się do 20 razy. Całkowitą objętość przenosi się do nowego biorcy i inkubuje w temperaturze pokojowej przez 1 h w celu uzyskania całkowitego rozdzielenia dwóch faz. Następnie żółtawy supernatant przenosi się do czystej próbki do wirowania i odwirowuje przez 12 minut przy 1300 obr/min i w $4^{\circ}C$. Po odwirowaniu supernatant zlewa się, a pozostały osad komórkowy szybko przeprowadza się ponownie w zawiesinę w 12 ml lodowatej H_2O , aby zaszła liza czerwonych krwinek. Po 20 sekundach dodaje się 4 ml lodowatego 0,6 M KCl. Próbkę miesza się uważnie i odwirowuje przez 6 minut przy 1300 obr/min, $4^{\circ}C$. Supernatant zlewa się i procedurę lizy czerwonych krwinek powtarza się raz jeszcze. Następnie osad komórkowy ponownie przeprowadza się w zawiesinę w 4 ml DPBS i układa warstwowo na 5 ml Lymphoprep (Nycomed Pharma, nr kat.: 1114545) w 15 ml próbce do wirowania. Po odwirowaniu przez 12 min przy 1300 obr/min, w $4^{\circ}C$, supernatant usuwa się i osad komórkowy, zawierający neutrofile, jest ponownie przeprowadzony w zawiesinę w 25 ml buforu do chemotaksji (pożywka RPMI 1640, wzbogacona w 10 mM HEPES; świeżo wykonana do każdego doświadczenia)

2.1.2 Test migracji

[0518] Wytwarza się zawiesinę komórek, $8,9 \times 10^6$ komórek na mililitr. 20 μl roztworu związku w buforze do chemotaksji dodaje się do 180 μl zawiesiny komórek. Mieszaninę inkubuje się w $37^{\circ}C$ przez 30 minut z pośrednim ponownym przeprowadzeniem komórek w zawiesinę po 15 minutach. Następnie 70 μl zawiesiny komórek przenosi się do górnego przedziału przepuszczalnego układu podporowego Corning HTS transwell 96 z membraną poliwęglanową o wielkości porów $5,0 \mu m$ (Corning, nr kat.: 3387). Następnie studzienkę odbiorczą układu transwell wypełnia się 200 μl buforu do chemotaksji zawierającego związek i środek chemotaktyczny (embelin). Po inkubacji w $37^{\circ}C$ w 5% CO_2 przez 1 h, górną płytkę układu transwell zdejmuję się, a zawiesinę komórek z płytki odbiorczej przenosi się na 96-studzienkową płytkę z dnem w kształcie litery V. 50 μl DPBS dodaje się do płytki odbiorczej, aby zapobiec wysychaniu pozostałych komórek. Płytkę z dnem w kształcie litery V odwirowuje się przez 6 minut przy 1500 obr/min. Supernatant usuwa się i komórki ponownie przeprowadza się w zawiesinę w 50 μl DPBS. Następnie komórki z powrotem przenosi się na płytkę odbiorczą układu transwell. Po tym do komórek dodano 100 μl roztworu ATPlite (Perkin Elmer, nr kat.: 436110). Płytkę inkubuje się przez 10 minut w ciemnościach, z wytrząsaniem. Następnie przenosi się 170 μl lizatu komórek na białą 96-studzienkową płytkę i mierzy luminescencję. Uznaje się, że wykryty sygnał luminescencyjny jest liniowo zależny od liczby komórek, które przemieściły się z górnej studzienki do studzienki odbiorczej.

TABELA VII: Hamowanie migracji ludzkich neutrofilów

* > 1001 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 0,01-100 nM

Numer związku	Neutrofile
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	****

Numer związku	Neutrofile
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	****

Numer związku	Neutrofile
159	****
160	***
161	****
168	****

Numer związku	Neutrofile
169	****
170	****
171	****
174	****

2.2. Test migracji szczurzych neutrofilów

5 [0519] Ustalono, że agoniści GPR84 (MCFA, tacy jak dekanian sodu, 3,3' diindolilometan i embelin) wywołują chemotaksję neutrofilów, a antagoniści GPR84 mogą blokować chemotaksję wywołaną przez agonistów GPR84, ale nie chemotaksję wywołaną przez IL8, co wskazuje, że receptor 84 sprzężony z białkiem G (GPR84) jest kluczowym czynnikiem w procesie rekrutacji neutrofilów.

10 [0520] W związku z tym wpływ agonistów lub antagonistów GPR84 można oceniać w teście migracji neutrofilów. W teście migracji szczurzych neutrofilów, neutrofile, świeżo wyizolowane od szczura po dootrzewnowym wstrzyknięciu glikogenu (0,1%, wag./obj.), są poddawane działaniu związku przez 30 minut. Następnie neutrofile przenosi się do górnych

studzienek przepuszczalnego układu podporowego Corning HTS transwell 96, w którym dolne studzienki są wypełnione roztworem embelin w stężeniu równym EC₈₀ (stężeniu, które zapewnia 80% aktywności GPR84). Po 1 h inkubacji migrację neutrofilów w kierunku embelin w dolnym przedziale można oznaczyć ilościowo, mierząc zawartość ATP w dolnych studzienkach z użyciem układu testowego Cell Titer Glow Substrate (Promega, nr kat.: G755B).

2.2.1. Izolacja neutrofilów od szczurów

[0521] 24 h po dootrzewnownym wstrzyknięciu glikogenu (0,1%, wag./obj.), komórki zbiera się przez płukanie otrzewnej 25 ml HBSS, a następnie odwirowuje przez 12 minut przy 1300 obr/min i w 4°C. Po odwirowaniu supernatant usuwa się, a pozostały osad komórkowy szybko przeprowadza się ponownie w zawiesinę w 12 ml lodowatej H₂O, aby zaszła liza czerwonych krwinek. Po 20 sekundach dodaje się 4 ml lodowatego 0,6 M KCl. Próbkę miesza się uważnie i odwirowuje przez 6 minut przy 1300 obr/min, w 4°C. Supernatant zlewa się i osad komórkowy ponownie przeprowadza się w zawiesinę w 4 ml DPBS i układu warstwowo nad 5 ml Lymphoprep (Axis Shield, nr kat.: 1114544) w 15 ml próbownicy do wirowania. Po odwirowaniu przez 30 min przy 1500 obr/min, w 4°C, supernatant jest usuwany i osad komórkowy, zawierający neutrofile, ponownie przeprowadza się w zawiesinę w 5 ml buforu do chemotaksji (pożywka RPMI 1640, wzbogacona w 10 mM HEPES; świeżo wykonana do każdego doświadczenia)

2.2.2. Test migracji

[0522] Wytwarza się zawiesinę komórek, 8,9x10⁶ komórek na mililitr. 10 µl roztworu związku w buforze do chemotaksji dodaje się do 90 µl zawiesiny komórek. Mieszaninę inkubuje się w 37°C przez 30 minut z pośrednim przeprowadzeniem komórek w zawiesinę po 15 minutach. Następnie 75 µl zawiesiny komórek przenosi się do górnego przedziału przepuszczalnego układu podporowego Corning HTS transwell 96 z membraną poliwęglanową o wielkości porów 5,0 µm (Corning, nr kat.: 3387). Następnie studzienkę odbiorczą układu transwell wypełnia się 200 µl buforu do chemotaksji zawierającego związek i środek chemotaktyczny (embelin). Po inkubacji w 37°C w 5% CO₂ przez 1 h, górną płytkę układu transwell zdejmuję się i 70 µl Cell Titer Glow Substrate (Promega, nr kat.: G755B) dodaje się do płytki odbiorczej. Płytkę odbiorczą inkubuje się przez 10 minut w ciemnościach, z wytrząsaniem. Następnie przenosi się 180 µl lizatu komórek na białą 96-studzienkową płytkę i mierzy luminescencję. Uznaje się, że wykryty sygnał luminescencyjny jest liniowo zależny od liczby komórek, które przemieściły się z górnej studzienki do studzienki odbiorczej.

3. ADME, PK i modele bezpieczeństwa

3.1 Rozpuszczalność w wodzie

[0523] Przygotowano seryjne rozcieńczenia związku w DMSO, począwszy od 10 mM roztworu podstawowego w DMSO. Szereg rozcieńczeń przenosi się na płytkę 96 NUNC Maxisorb z dnem w kształcie litery „F” i dodaje się 0,1 M bufor fosforanowy, pH 7,4 lub 0,1 M bufor cytrynianowy, pH 3,0, w temperaturze pokojowej.

[0524] Końcowe stężenia są w zakresie od 18,75 do 300 µM w 5 równych etapach rozcieńczeń. Końcowe stężenie DMSO nie przekracza 3%.

[0525] Do punktów narożnych każdej 96-studzienkowej płytki dodaje się 200 µM piren i służy on jako punkt odniesienia do kalibracji osi Z w mikroskopie.

[0526] Płytki testowe są szczelnie zamykane i inkubowane przez 1 h w 37°C z wytrząsaniem przy 230 obr/min. Następnie płytki skanuje się pod mikroskopem ze światłem białym, co umożliwia otrzymanie poszczególnych zdjęć osadu dla konkretnych stężeń. Osad analizuje się i przekształca w wartość liczbową przy użyciu specjalnie w tym celu opracowanego oprogramowania. Pierwsze stężenie, przy którym wydaje się, że związek jest całkowicie rozpuszczony, jest podawanym stężeniem, natomiast rzeczywiste stężenie mieści się między tym stężeniem a następnym krokiem rozcieńczenia.

[0527] Wartości rozpuszczalności są podawane w µM i w µg/ml.

3.2. Rozpuszczalność termodynamiczna

[0528] Dwa poszczególne roztwory związku o stężeniu 2 mg/ml są przygotowywane w 0,1 M buforze fosforanowym, pH 7,4 lub 0,1 M buforze cytrynianowym, pH 3,0, w temperaturze pokojowej w 2 ml szklanej fiolce.

5 **[0529]** Po dodaniu mieszczałki magnetycznej, próbki miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 h.

[0530] Po 24 h fiolki odwirowuje się przez 10 min przy 1400 obr/min. Następnie supernatant z próbki jest przenoszony na Multiscreen® Solubility Plate (Millipore, MSSLBPC50) i przesączany (10-12" Hg) z pomocą kolektora próżniowego na czystą 96-studzienkową polipropylenową płytkę Greiner z dnem w kształcie litery V. Dwa rozcieńczenia (współczynnik 10 i 100) w DMSO wykonuje się dla każdej próbki. Można wykonać inne rozcieńczenia, jeśli uzyskane pola powierzchni pików nie mieszczą się na krzywej wzorcowej.

10 **[0531]** Do otrzymania 200 µg/ml roboczego roztworu podstawowego stosowano 10 mM roztwór podstawowy DMSO, otrzymany z suchego materiału. Otrzymuje się krzywą wzorcową dla związku w DMSO, poczynając od roboczego roztworu podstawowego o stężeniu 200 µg/ml. W 2 ml probówkach sporządza się osiem stężeń i dwie próbki do kontroli jakości (QC). Pierwsze 3 stężenia (50, 35 i 15 µg/ml) i pierwsza próbka QC (20 µg/ml) są sporządzane z 200 µg/ml roboczego roztworu podstawowego. 4. stężenie (5 µg/ml) sporządza się z roztworu 50 µg/ml, a 5. stężenie (1 µg/ml) z roztworu 15 µg/ml. Ostatnie trzy stężenia (0,2, 0,1 i 0,05 µg/ml) sporządza się z roztworu 1 µg/ml. Druga próbka QC (0,5 µg/ml) jest sporządzana z pierwszej próbki QC.

20 **[0532]** Z każdego etapu szeregu rozcieńczeń, kontroli jakości i rozcieńczeń próbki, przenoszono objętość na 96-studzienkową płytkę Deepwell. Próbkę są wstrzykiwane do układu LC-MS/MS (API2000 z Applied Biosystems).

25 **[0533]** Próbkę są analizowane metodą LC-MS/MS z natężeniem przepływu 0,5 ml/min. Rozpuszczalnik A to 0,1% kwas mrówkowy w wodzie, a rozpuszczalnik B to 0,1% kwas mrówkowy w metanolu. Próbkę jest przepuszczana przez kolumnę Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian) w warunkach rozpylania dodatnich jonów. Gradient rozpuszczalnika ma całkowity czas przepływu równy 1,4 minuty i wynosi od 10% B do 100% B.

30 **[0534]** Próbkę do określania rozpuszczalności termodynamicznej analizuje się za pomocą oprogramowania QuanLynx. W celu otrzymania krzywej wzorcowej można w analizie posłużyć się krzywą liniową lub kwadratową. Z krzywej wzorcowej wykluczane są próbki, które mają odchylenie większe od 15%; najmniejsze stężenia na krzywej mogą różnić się do 20%. Pola powierzchni pików dla próbek są odkładane wobec krzywej wzorcowej w celu

35 otrzymania rozpuszczalności związku.

[0535] Wartości rozpuszczalności są podawane w µM lub µg/ml.

3.3 Stabilność mikrosomalna

40 **[0536]** Roztwór podstawowy związku w DMSO o stężeniu 10 mM rozcieńcza się 1668-krotnie w 105 mM buforze fosforanowym, pH 7,4. 50 µl tego rozcieńczenia związku przenosi się na dwie 96-studzienkowe płytki testowe: jedną dla punktu czasowego 0 min (płytkę T0), a druga dla punktu czasowego 30 min (płytkę T30) i wstępnie ogrzewa w 37°C.

[0537] Do studzienek próbki odniesienia dla czasu zero (płytkę T0) dodaje się 100 µl MeOH (1:1). Następnie do każdej płytki testowej (T0 i T30 min) dodaje się 50 µl mieszaniny mikrosomalnej.

45 **[0538]** Końcowe stężenia w reakcji wynoszą: 3 µM związek, 0,5 mg/ml mikrosomy, 0,4 U/ml GDPDH, 3,3 mM MgCl₂, 3,3 mM glukozo-6-fosforan i 1,3 mM NADP⁺.

[0539] Płytkę T30 inkubuje się w 37°C, przy 300 obr/min i po 30 minutach inkubacji reakcja jest zatrzymywana za pomocą MeOH (1:1). Próbkę miesza się, odwirowuje i supernatant zbiera się do analizy metodą LC-MS/MS (API2000, Applied Biosystems).

50 **[0540]** Próbkę są analizowane metodą LC-MS/MS z natężeniem przepływu 0,5 ml/min. Rozpuszczalnik A to 0,1% kwas mrówkowy w wodzie, a rozpuszczalnik B to 0,1% kwas mrówkowy w metanolu. Próbkę jest przepuszczana przez kolumnę Pursuit 5 C18 2,0 mm

(Varian) w warunkach rozpylania dodatnich jonów. Gradient rozpuszczalnika ma całkowity czas przepływu równy 1,4 minuty i wynosi od 10% B do 100% B. Przyjmuje się, że pole powierzchni piku związku macierzystego w czasie 0 jest równe 100% pozostałego związku. Procent pozostałego związku po 30 minutach inkubacji oblicza się od czasu 0. Rozpuszczalność związku w końcowym badanym stężeniu w buforze jest badana pod mikroskopem, a także podawane są wyniki.

3.4 *Stabilność hepatocytów.*

[0541] Badane związki (początkowe stężenie 1 μM , $n=2$) inkubuje się w pożywce Williamsa E, zawierającej 4 mM L-glutaminę i 2 mM siarczan magnezu z połączonymi krio-konserwowanymi hepatocytami (Celsis International) w zawiesinie z gęstością komórek 0,25-0,5 milionów żywych komórek/ml. Inkubacje przeprowadza się w 37°C w łaźni wodnej z wytrząsaniem z 100 μl próbkami pobranymi z inkubacji po 0, 10, 20, 45 i 90 minutach i reakcje są kończone przez dodanie 100 μl acetonitrylu zawierającego karbamazepinę jako analityczny wzorec wewnętrzny. Próbkę są odwirowywane i frakcje supernatantu analizuje się metodą LC-MS/MS. Odpowiedzi przyrządu (tj. wysokości pików) są odnoszone do próbek z punktu w czasie zerowym (jako 100%) w celu określenia procentu pozostałego związku. Wykresy $\ln$ % pozostałego każdego związku są stosowane do określenia okresu półtrwania dla inkubacji hepatocytów. Wartości okresów półtrwania są obliczane z zależności: $T_{1/2} \text{ (min)} = -0,693/\lambda$, gdzie λ oznacza nachylenie krzywej $\ln$ stężenia w czasie. W projekcie oznaczenia uwzględnione są wzorcowe związki testosteron, midazolam i 4-metyloumbeliferon.

3.5 *Wiązanie z białkami osocza (dializa równowagowa)*

[0542] Roztwór podstawowy związku w DMSO o stężeniu 10 mM rozcieńcza się 10-krotnie w DMSO. Ten roztwór jest dodatkowo rozcieńczany w świeżo rozmrożonym osoczu ludzkim, szczurzym, mysim lub psim (BioReclamation INC) przy końcowym stężeniu równym 5 μM i końcowym stężeniu DMSO równym 0,5%.

[0543] Płytkę z wkładkami Pierce Red Device (ThermoScientific) jest przygotowywana i napełniana 450 μl PBS w komorze buforu i 300 μl wzbogaconego osocza w komorze osocza. Płytkę jest inkubowana przez 4 h w 37°C z wytrząsaniem przy 100 obr/min. Po inkubacji 120 μl zawartości obu komór jest przenoszona do 480 μl metanolu w 96-studzienkowych okrągłodennych płytkach PP z głębokimi studzienkami (Nunc) i szczelnie zamykane wieczkiem z folii aluminiowej. Próbkę miesza się i bezpośrednio odwirowuje przez 30 min przy 1400 rcf w 4°C i supernatant jest przenoszony na 96-studzienkową płytkę PP z dnem o kształcie litery V (Greiner, 651201) do analizy metodą LC-MS/MS (API2000, Applied Biosystems).

[0544] Próbkę analizuje się metodą LC-MS/MS z natężeniem przepływu 0,5 ml/min. Rozpuszczalnik A to 0,1% kwas mrówkowy w wodzie, a rozpuszczalnik B to 0,1% kwas mrówkowy w metanolu. Próbkę jest przepuszczana przez kolumnę Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian) w warunkach rozpylania dodatnich jonów. Gradient rozpuszczalnika ma całkowity czas przepływu równy 1,4 minuty i wynosi od 10% B do 100% B.

[0545] Pole powierzchni dla związku w komorze buforu i komorze osocza są przyjmowane za 100% związku. Procentowe wiązanie z osoczem jest obliczane z tych wyników i podawane jako procentowe wiązanie z osoczem.

[0546] Rozpuszczalność związku w końcowym badanym stężeniu w PBS jest badana pod mikroskopem dla określenia, czy obserwowane jest strącanie, czy nie.

3.6 *Przepuszczalność Caco2*

[0547] Dwukierunkowe testy Caco-2 są wykonywane jak opisano niżej. Komórki Caco-2 uzyskuje się z European Collection of Cell Cultures (ECACC, nr kat. 86010202) i stosuje po 21 dniach hodowli komórkowej w 24-studzienkowych płytkach Transwell (Corning, powierzchnia wzrostu komórek: 0,33 cm^2 , wielkość porów membrany: 0,4 μM , średnica membrany: 6,5 mm).

[0548] 2×10^5 komórek/studzienkę wysiewa się na podłożu na płytce zawierającym DMEM + GlutaMAX™-I + 1% NEAA + 10% FBS (FetalClone II) + 1% Pen/Strep. Podłoże jest zmieniane co 2 - 3 dni.

5 **[0549]** Związki badane i odniesienia (propranolol i rodamina 123 lub winblastyna, wszystkie nabyte od Sigma) są przygotowywane w zrównoważonym roztworze soli Hanksa zawierającym 25 mM HEPES (pH 7,4) i dodawane do komór wierzchołkowej (125 μ l) lub podstawno-bocznej (600 μ l) kompleksu płytki Transwell w stężeniu 10 μ M, przy końcowym stężeniu DMSO równym 0,25%.

10 **[0550]** 50 μ M Lucifer Yellow (Sigma) dodaje się do buforu dawcy do wszystkich studzienek w celu oceny integralności warstw komórek na podstawie monitorowania przenikania Lucifer Yellow. Jako że Lucifer Yellow (LY) nie może swobodnie przenikać przez bariery lipofilowe, transport LY o wysokim stopniu wskazuje na słabą integralność warstwy komórek.

15 **[0551]** Po 1 h inkubacji w 37°C z wytrząsaniem na wytrząsarce orbitalnej przy 150 obr/min, 70 μ l porcje są pobierane z komory wierzchołkowej (A) i podstawnej (B) i dodawane do 100 μ l roztworu 50:50 acetonitryl:woda, zawierającego analityczny wzorzec wewnętrzny (0,5 μ M karbamazepinę) w 96-studzienkowej płytce.

20 **[0552]** Lucifer yellow jest oznaczany z użyciem Spectramax Gemini XS (fala wzbudzająca 426 nm i fala emitowana 538 nm) w czystej 96-studzienkowej płytce zawierającej 150 μ l cieczy od strony podstawno-bocznej i wierzchołkowej.

[0553] Stężenia związku w próbkach są oznaczane metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej ze spektroskopią mas (LC-MS/MS).

25 **[0554]** Wartości przepuszczalności pozornej (P_{app}) są obliczane z następującej zależności:

$$P_{app} = \frac{[\text{związek}]_{\text{akceptor końcowy}} \times V_{\text{akceptor}}}{([\text{związek}]_{\text{dawca początkowy}} \times V_{\text{dawca}}) / T_{\text{ink}} \times V_{\text{dawca}} / \text{pole powierzchni} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}}$$

V = objętość komory

T_{ink} = czas inkubacji.

Pole powierzchni = 0,33 cm²

30 **[0555]** Stosunek wypływu, jako wskaźnik czynnego wypływu z wierzchołkowej powierzchni komórki, jest obliczany z użyciem stosunku $P_{app} B > A / P_{app} A > B$.

[0556] Stosowane są następujące kryteria akceptacji testu:

Propranolol: wartość $P_{app} (A > B) > 20 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$

Rodamina 123 lub winblastyna: wartość $P_{app} (A > B) < 5 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$ przy stosunku wypływu ≥ 5 .

35 Przepuszczalność Lucifer Yellow: $\leq 100 \text{ nm/s}$

3.7 Podatność na wydłużenie odstępu QT

[0557] Potencjał do wydłużenia odstępu QT jest oceniany w manualnym teście hERG metodą stabilizacji potencjału skrawka błony (ang. *patch clamp*).

40 **3.7.1 Konwencjonalna technika stabilizacji potencjału skrawka błony z użyciem całej komórki**

[0558] Rejestracje techniką stabilizacji potencjału skrawka błony z użyciem całej komórki są wykonywane z użyciem wzmacniacza EPC10 kontrolowanego przez oprogramowanie Pulse v8.77 (HEKA). Oporność szeregową jest zazwyczaj mniejsza niż 10 M Ω i równoważona w ponad 60%; wyciek nie jest odejmowany od rejestracji. Elektrody są wytwarzane ze szklanych pipet GC150TF (Harvard).

45 **[0559]** Zewnętrzny roztwór omywający zawiera: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,8 mM CaCl₂, 5 mM glukozę, 10 mM HEPES, pH 7,4.

50 **[0560]** Wewnętrzny roztwór w pipiecie stabilizującej skrawek błony zawiera: 100 mM glukonian K, 20 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM Na₂ATP, 2 mM glutation, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, pH 7,2.

[0561] Leki są podawane w postaci przepływu z użyciem układu do szybkiej perfuzji Biologic MEV-9/EVH-9.

[0562] Wszystkie rejestracje są wykonywane w komórkach HEK293 stabilnie ekspresujących kanały hERG. Komórki są hodowane na 12 mm okrągłych szkiełkach nakrywkowych (German glass, Bellco) osadzonych w komorze rejestracyjnej z użyciem dwóch prętów platynowych (Goodfellow). Prądy płynące przez hERG są wywoływane z użyciem impulsu aktywacyjnego do +40 mV przez 1000 ms, a następnie impulsu ogona prądowego do -50 mV przez 2000 ms, potencjał utrzymania wynosi -80 mV. Impulsy są stosowane co 20 s i wszystkie doświadczenia są wykonywane w temperaturze pokojowej.

3.7.2 Analiza danych

[0563] Wartości IC_{50} są obliczane dla każdego badanego związku. Obliczana jest różnica krotności między wartością IC_{50} uzyskaną z użyciem rejestracji hERG techniką manualnej stabilizacji potencjału skrawka błony i wartością IC_{50} uzyskaną dla niezwiązanego związku w teście w pełnej krwi.

[0564] Dla krzywych stężenie odpowiedzi, mierzona jest maksymalna amplituda ogona prądowego po doprowadzeniu potencjału do -50 mV. Dopasowanie krzywej do danych o charakterze stężenie – odpowiedź jest wykonywane z użyciem równania:

$$y = a + [(b - a) / (1 + 10^{-(\log(x) - d)})]$$

gdzie a oznacza minimalną odpowiedź, b oznacza maksymalną odpowiedź, a d oznacza współczynnik nachylenia Hilla; to równanie można wykorzystać do obliczenia zarówno IC_{50} (gdzie $y = 50$, a c oznacza wartość IC_{50}) i IC_{20} (gdzie $y = 20$, a c oznacza wartość IC_{20}). Do dopasowania wszystkich krzywych stosuje się oprogramowanie GraphPad® Prism® (Graphpad® Software Inc.). Różnica 100-krotna lub większa wskazuje na niski potencjał do wydłużenia odstępu QT.

3.8 Badanie farmakokinetyczne

3.8.1 Badanie farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki u szczurów

[0565] Związki są formułowane w mieszaninach PEG200/soli fizjologicznej do podawania drogą dożylną i w PEG400/0,5% metylocelulozy (10/90 obj./obj.) do podawania drogą doustną. Badane związki podaje się doustnie w postaci pojedynczego podania przez zgłębnik przełykowy w ilości 5-10 mg/kg, a dożylnie podaje się w postaci bolusu do żyły ogonowej w ilości 1 mg/kg samcom szczurów Sprague-Dawley. Każda grupa składa się z 3 szczurów. Próbkę krwi są pobierane z żyły szyjnej z użyciem szczurów kaniulowanych lub z zatoki oczodołowej tylnej, z zastosowaniem heparyny litowej jako środka przeciwzakrzepowego, w punktach czasowych w następującym zakresie: 0,05 do 8 h (droga dożylna) i 0,25 do 6 lub 24 h (droga doustna). Próbkę pełnej krwi odwirowuje się przy 5000 obr/min przez 10 min, a otrzymane próbki osocza są przechowywane w -20°C do czasu analizy.

3.8.2 Badanie farmakokinetyczne po podaniu wielu dawek u szczurów

[0566] Związki są formułowane w PEG400/0,5% metylocelulozie (10/90 obj./obj.) do podawania drogą doustną. Badane związki są podawane doustnie w postaci codziennego podania przez zgłębnik przełykowy w ilości 30 lub 300 mg/kg samcom szczurów Sprague-Dawley przez 14 dni. Każda grupa składa się z 3 szczurów. Próbkę krwi są pobierane z żyły ogonowej z zastosowaniem heparyny litowej jako środka przeciwzakrzepowego, w następujących punktach czasowych: w dniu 1, 7 i 14: w 0,25, 1, 4, 8 i 24 h. Dodatkowo w dniu 2 próbkę krwi pobiera się w 0,25, 1 i 4 h, a w dniu 4 i 11 w 0,25 h. Próbkę pełnej krwi są odwirowywane przy 5000 obr/min przez 10 min, a otrzymane próbki osocza są przechowywane w -20°C do czasu analizy.

3.8.3 Oznaczanie ilościowe poziomu związków w osoczu

[0567] Stężenia każdego badanego związku w osoczu są oznaczane metodą LC-MS/MS, w której spektrometr mas działa w trybie elektrozpylania dla jonów dodatnich lub ujemnych.

3.8.4 Określanie parametrów farmakokinetycznych

[0568] Parametry farmakokinetyczne są obliczane z użyciem WinNonlin® (Pharsight®, US).

50 3.9 7-dniowe badanie toksyczności u szczurów

[0569] 7-dniowe badanie toksyczności po podaniu doustnym badanych związków jest przeprowadzane u samców szczurów Sprague-Dawley do oceny ich toksycznego potencjału i toksykokinetyki, w dawkach dobowych 100, 300 i 1000 mg/kg/dobę, przez zgłębnik, w stałej objętości dawki 10 ml/kg/dobę.

5 **[0570]** Badane związki są formułowane w PEG400/0,5% metylocelulozie (10/90 obj./obj.). Każda grupa obejmuje 6 głównych samców szczurów oraz 3 satelitarne zwierzęta do badania toksykokinetyki. Czwarta grupa otrzymuje samą PEG400/0,5% metylocelulozę (10/90 obj./obj.), z taką samą częstotliwością, objętością dawki i tą samą drogą podawania i pełni rolę grupy kontrolnej podłoża.

10 **[0571]** Celem badania jest określenie najniższej dawki, która nie prowadzi do stwierdzenia zdarzeń niepożądanych (poziom niewywołujący dających się zaobserwować działań niepożądanych - NOAEL).

3.10 Hamowanie cytochromu P450

15 **[0572]** Odwracalne hamowanie CYP i zależne od czasu hamowanie CYP3A4 są określane w ludzkich mikrosomach wątrobowych, z użyciem substratów specyficznych sond.

3.10.1 Hamowanie P450 w ludzkich mikrosomach wątrobowych, hamowanie odwracalne

[0573] Potencjał do hamowania badanego związku jest oceniany dla izoenzymów ludzkiego cytochromu P450 CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4.

20 **[0574]** Otrzymywany jest roztwór podstawowy badanego związku, o stężeniu 10 mM, w DMSO; jest on seryjnie rozcieńczany w buforze Tris (100 mM pH 7,4) i dodawany do mikrosomów wątrobowych (Xenotech LLC) i NADPH w 37°C w łaźni wodnej z wytrząsaniem. Otrzymywanych jest siedem różnych stężeń badanych związków (0,05 do 100 µM), 1% DMSO i 1 mM NADPH do przeprowadzenia reakcji.

25 **[0575]** Po 15 lub 30 minutach reakcje są kończone przez dodanie 100 µl acetonitrylu zawierającego karbamazepinę jako analityczny wzorzec wewnętrzny. Próbkki są odwirowywane, a frakcje supernatantu analizuje się metodą LC-MS/MS. Dla każdej izoformy, odpowiedzi instrumentu (maksymalne wysokości) są odnoszone do odpowiedzi dla kontroli DMSO (uznawanych za 100%) w celu określenia procentowego zmniejszenia metabolizmu sondy, z użyciem midazolamu i testosteronu jako substratów sondy. Procentowe hamowanie metabolizmu sondy i log [stężenia badanego związku] są odkładane graficznie z użyciem oprogramowania Graphpad Prism. Sigmoidalny model dawka odpowiedź jest dopasowywany do danych w celu określenia IC₅₀.

30 **[0576]** Hamowanie CYP3A4 z użyciem nifedypiny i atorwastatyny jako substratów sondy jest przeprowadzane w następujący sposób.

35 **[0577]** Roztwór podstawowy badanego związku o stężeniu 1,67 mM przygotowuje się w metanolu, rozcieńcza seryjnie w stosunku 1:3 w 50 mM buforze fosforanu potasu, pH 7,4 i dodaje do ludzkich mikrosomów wątrobowych (BD Gentest) i substratu sondy. Siedem różnych stężeń badanych związków (0,045 – 33,3 µM), 2% metanol, 0,1 mg/ml mikrosomów, 10 µM atorwastatyna lub 5 µM nifedypina. Po wstępnym ogrzaniu przez 5 minut w 37°C, reakcję rozpoczynano przez dodanie mieszanki kofaktorów (7,65 mg/ml glukozo-6-fosforanu, 1,7 mg/ml NADP, 6 U/ml dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu).

40 **[0578]** Po 5 min (nifedypina) lub 10 min (atorwastatyna) w 37°C, reakcję (50 µl) kończono 150 µl roztworu acetonitryl:metanol (2:1) z wewnętrznym wzorcem (warfaryną). Próbkki są odwirowywane i frakcje supernatantu analizowane metodą LC-MS/MS. Odpowiedzi instrumentu (stosunek powierzchni pików dla związku badanego/wewnętrznego wzorca) są odnoszone do odpowiedzi dla kontroli rozpuszczalnika (uznawanych za 100%) w celu określenia procentowego zmniejszenia metabolizmu sondy. Wytwarzane są wykresy aktywność kontroli wobec stężenia i dopasowywane z użyciem oprogramowania GraphPad Prism w celu uzyskania IC₅₀.

3.10.2 Hamowanie CYP3A4 w ludzkich mikrosomach wątrobowych, zależne od czasu

50 **[0579]** Zależny od czasu potencjał do hamowania badanego związku jest oceniany dla izoenzymu 3A4 ludzkiego cytochromu P450. Związek jest wstępnie inkubowany z ludzkimi

mikrosomami wątrobowymi przed dodaniem substratów sondy. Wynik jest porównywany ze stanem, w którym związek nie jest wstępnie inkubowany z ludzkimi mikrosomami wątrobowymi w celu sprawdzenia, czy wystąpiło przesunięcie IC_{50} , wskazujące na hamowanie zależne od czasu.

5 **[0580]** Otrzymywany jest roztwór podstawowy badanego związku, o stężeniu 10 mM, w DMSO; jest on seryjnie rozcieńczany w stosunku 1:20 w buforze Tris (100 mM pH 7,4) i dodatkowo seryjnie rozcieńczany w buforze Tris/5% DMSO.

10 **[0581]** Kofaktor, NADPH i każde rozcieńczenie badanego związku są mieszane na dwóch oddzielnych płytkach przez 0 i 30 min wstępnej inkubacji. Ludzkie mikrosomy wątrobowe (Xenotech LLC) są dodawane wyłącznie do płytki „30 minut wstępnej inkubacji”, a następnie obie płytki są inkubowane przez 30 minut w 37°C w łaźni wodnej z wytrząsaniem. Po zakończeniu wstępnej inkubacji, mikrosomy są dodawane do płytki „0 minut” i odpowiednie substraty sondy (w 0,5% DMSO) są dodawane do obu płytek. Płytki są powtórnie umieszczane w łaźni wodnej na dodatkową inkubację.

15 **[0582]** Łącznie ocenianych jest sześć różnych stężeń badanych związków (1,6 do 50 μ M). Reakcje są kończone 100 μ l acetonitrylu zawierającego karbamazepinę jako analityczny wzorzec wewnętrzny. Próbkki są odwirowywane i frakcje supernatantu analizowane metodą LC-MS/MS. Dla każdej izoformy odpowiedzi instrumentu (stosunek wysokości pików w porównaniu z wewnętrznym wzorcem) są odnoszone do odpowiedzi dla kontroli DMSO (uznawanych za 100%) w celu określenia procentowego zmniejszenia metabolizmu sondy. Procentowe hamowanie metabolizmu sondy i log [stężenia badanego związku] są odkładane graficznie z użyciem oprogramowania Graphpad Prism. Sigmoidalny model dawka odpowiedź jest dopasowywany do danych w celu określenia IC_{50} .

4. Badania *in vivo*

25 **[0583]** Aktywność *in vivo* związków według wynalazku można wykazać w następujących modelach zapalnych do oceny skuteczności *in vivo*.

4.1 Choroba zapalna jelit (myszy).

30 **[0584]** Mysi model przewlekłej choroby zapalnej jelit (IBD) wywołanej DSS jest dobrze zwalidowanym modelem chorobowym choroby zapalnej jelit (Wirtz S. i in., 2007 Nature Protocols 2, 541-546; Sina C. i in., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522).

35 **[0585]** W celu wywołania przewlekłego zapalenia okrężnicy, samice myszy BALB/c są karmione 4% siarczanem sodowym dekstranu (DSS) rozpuszczonym w wodzie do picia przez 4 dni, a następnie przez 3 dni dostają zwykłą wodę do picia. Ten cykl jest powtarzany trzykrotnie. Niniejszy protokół umożliwia wywołanie silnego zapalenia okrężnicy przy jednoczesnym uniknięciu wysokich wskaźników śmiertelności. Zwierzęta są dzielone na kilka grup:

- a. czysta woda, samo podłoże n=10),
- b. chore (DSS; samo podłoże, n=10),
- c. sulfazalazyna stosowana jako odniesienie (DSS; 20 mg/kg/dobę, doustnie, n=10) i
- 40 d. badany związek (DSS; 1, 3, 10, 30 mg/kg/dobę, doustnie, n=10).

45 **[0586]** Parametry kliniczne są mierzone co drugi dzień. Wskaźnik aktywności choroby (DAI) jest złożonym parametrem stanowiącym połączenie punktacji dla utraty masy ciała, konsystencji stolca i krwawienia z odbytu. Myszy są uśmiercane w dniu 20 doświadczenia zgodnie z protokołem wprowadzonym przez Sina i in. (2009). W czasie uśmiercenia cała okrężnica jest usuwana i płukana jałowym PBS. Segmenty dalszej części okrężnicy są preparowane do analizy histologicznej, pomiarów ekspresji genów i poziomu białka.

4.2 Zapalenie stawów wywołane kolagenem (myszy).

50 **[0587]** Zapalenie stawów wywołane kolagenem u myszy (CIA) jest złotym standardem modelu reumatoidalnego zapalenia stawów (Brand, i in., 2007 Nature Protocols 2, 1269- 1275, Lin i in., 2007 Br J Pharmacol 1, 829-831). Samcom myszy DBA1//J wstrzykuje się roztwór kolagenu II (kompletny adiuwant Freund). Reakcja odpornościowa jest pobudzana przez

drugie wstrzyknięcie (niekompletnego adiuwantu Freund'a) 21 dni później. W dniu 31 zapalenie stawów jest oceniane według metody Khachigian i in. (Khachigian i in., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516) i zwierzęta są przydzielane losowo tak, aby osiągnąć średnią punktację kliniczną 2 w każdej grupie. Zwierzęta są dzielone na kilka grup: zdrową (brak leczenia, n=5), chorą (samo podłoże, n=10), Enbrel® jako odniesienie (10 mg/kg, 3 tygodnie, i.p., n=10) i badanego związku (3, 10 lub 30 mg/kg/dobę, p.o., n=10). Podawanie leków stosowano od dnia 31 do dnia 46, a zapalenie stawów jest oceniane codziennie. Myszy są uśmiercane w dniu 46, wykonywane są zdjęcia rentgenowskie tylnych łap każdego zwierzęcia i nasilenie nadżerek kości jest oceniane z użyciem punktacji radiologicznej Larsena (Salvemini i in., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921).

4.3 Model dymu papierosowego (myszy)

[0588] Codzienne narażenie hodowanych wsobnie samic myszy C57BL/6J na dym papierosowy (TS) przez 11 kolejnych dni prowadzi do zapalenia płuc, na co wskazuje wzrost całkowitej liczby komórek odzyskiwanych przy płukaniu oskrzelowo-płucnym (BAL) w porównaniu z podobnie traktowaną grupą narażoną na powietrze, 24 h po ostatnim narażeniu. Okres narażenia na TS początkowo trwa od 25 minut na początku badania (dzień 1) do maksymalnie 45 minut w dniu 3 do dnia 11. Zwierzęta są dzielone na kilka grup: zdrową (brak leczenia, n=5), chorą (samo podłoże, n=10), roflumilast jako odniesienie (5 mg/kg, doustnie, n=10) i badanego związku (10 lub 30 mg/kg/dwa razy na dobę, doustnie, n=10). Pod koniec 11 dni liczba makrofagów, komórek nabłonkowych, neutrofilów i limfocytów w BAL są zliczane. BAL są dodatkowo analizowane w kierunku ekspresji genów i poziomu białka. Tkanka płuc jest preparowana do analizy histologicznej, pomiaru ekspresji genów i poziomu białka.

[0589] Specjaliści w dziedzinie dostrzegają, że powyższe opisy mają charakter przykładowy i wyjaśniający i mają na celu zilustrowanie wynalazku i jego korzystnych postaci. Przy użyciu rutynowych doświadczeń specjalista dostrzeże, że można wprowadzić oczywiste modyfikacje i odmiany. Wszystkie takie modyfikacje mieszczące się w zakresie załączonych zastrzeżeń w zamierzeniu są tu uwzględnione. Dlatego wynalazek ma być zdefiniowany nie przez powyższy opis, ale przez poniższe zastrzeżenia.

[0590] Należy rozumieć, że takie czynniki, jak różna zdolność przenikania przez komórki różnych związków mogą przyczyniać się do rozbieżności między aktywnością związków w testach biochemicznych in vitro i testach komórkowych.

[0591] Co najmniej niektóre nazwy chemiczne związków według wynalazku podane i przedstawione w niniejszym zgłoszeniu mogły być wytworzone automatycznie w wyniku zastosowania dostępnego w handlu oprogramowania do nazewnictwa chemicznego i nie zostały niezależnie zweryfikowane. Reprezentatywne programy wykonujące tę funkcję obejmują narzędzie do nazewnictwa Lexichem sprzedawane przez Open Eye Software, Inc. i narzędzie Autonom Software sprzedawane przez MDL, Inc. Jeśli istnieje różnica między podaną nazwą chemiczną a przedstawioną strukturą, obowiązuje przedstawiona struktura.

[0592] Przedstawione struktury chemiczne zostały opracowane z użyciem ChemDraw® lub ISIS® /DRAW. Jakakolwiek otwarta wartościowość na atomie węgla, tlenu lub azotu w podanych tu strukturach wskazuje na obecność atomu wodoru. Jeśli w strukturze istnieje centrum chiralności, ale dla centrum chiralności nie przedstawiono konkretnej stereochemii, struktura obejmuje oba enancjomery związane ze strukturą chiralną.

Odniesienia

[0593]

Wittenberger i in., 2001 J Mol Biol, 307, 799-813

Yousefi S i in., 2001 J Leukoc Biol, 69, 1045-52

Wang i in., 2006 The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 34457-34464

50 Venkataraman i in., 2005, Immunology Letters, 101, 144-153

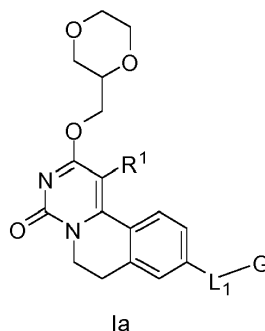
WO2007/027661 A2

Berry i in., 2010, Nature, 466, 973-979

- Bouchard i in., 2007, *Glia*, 55:790-800
 Bundgard, H., 1985 *Design of Prodrugs*, str. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
 Część 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 wydanie, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
- 5 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 2006 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4. poprawione wydanie
 Young Kim i in., 2007 *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15, 2667-2679
 Le Pouls i in., 2003, *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 28, 25481-25489
 Brown i in., 2003, *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 13, 11312-11319
- 10 Stoddart i in., 2008, *Pharmacological Reviews*, 60, 405-417
 Wirtz S. i in., 2007 *Nature Protocols* 2, 541-546
 Sina C. i in., 2009 *J. Immunol.* 183 7514-7522
 Brand i in., 2007 *Nature Protocols* 2, 1269-1275
 Lin i in., 2007 *Br J Pharmacol* 1, 862-872
- 15 Khachigian i in., 2006 *Nature Protocols* 1, 2512-2516
 Salvemini i in., 2001 *Arthritis Rheum* 44, 2909-2921
 Du Bois, 2010, *Nat Rev, Drug Discovery*, 9, 129
 Nagasaki i in., 2012, *FEBS Letters*, 586, 368-372

Zastrzeżenia patentowe

1. Związek zgodnie ze wzorem Ia:

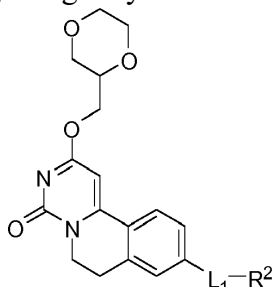


- 20 w którym
 R^1 oznacza H, Me lub atom fluorowca;
 L_1 jest nieobecny lub oznacza -O-, -S- lub $-NR^{4a}-$;
 G oznacza
 R^2 ,
 - $W-L_2-R^2$, lub
 - $W-L_3-R^3$;
 W oznacza C_{1-4} alkilen, C_{2-4} alkenylen mający jedno podwójne wiązanie lub C_{2-4} al-
 kinylen mający jedno potrójne wiązanie;
 L_2 jest nieobecny lub oznacza -O-;
 R^2 oznacza
 - H,
 - C_{1-8} alkil, ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie
 wybranymi spośród
 o OH,
 o atomu fluorowca,
 o CN,
 o C_{1-6} alkoksylu,
 o C_{3-7} cykloalkilu,
 o 4-6 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech he-
 teroatomów niezależnie wybranych spośród S i O,

- 5-6 członowego heteroarylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, i o fenylu,
- 5
 - C₄₋₇ cykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie,
 - 5-7 członowy heterocykloalkenyl zawierający jedno podwójne wiązanie i jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S,
 - C₃₋₇ cykloalkil ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁵,
- 10
 - 4-10 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do dwóch heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, ewentualnie podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R⁵,
 - 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R⁶, lub
- 15
 - C₆₋₁₀ aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁶;
- L₃ oznacza -NR^{4b};
- R³ oznacza
 - C₁₋₄ alkil podstawiony
 - C₆₋₁₀ arylem ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷, lub
 - 5-10 członowym heteroarylem zawierającym jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawionym jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷,
- 20
 - 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷, lub
- 25
 - C₆₋₁₀ aryl ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą niezależnie wybranych grup R⁷;
- 30
 - Każdy R^{4a} i R^{4b} jest niezależnie wybrany spośród H, C₁₋₄ alkilu i C₃₋₇ cykloalkilu;
 - R⁵ oznacza ugrupowanie okso lub R⁶;
 - R⁶ oznacza
 - OH,
 - atom fluorowca,
- 35
 - -NO₂,
 - C₁₋₆ alkil ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,
 - C₁₋₆ alkoksyl ewentualnie podstawiony jedną do trzema grupami niezależnie wybranymi spośród atomu fluorowca i OH,
- 40
 - C₃₋₇ cykloalkil,
 - -C(=O)OR,
 - -C(=O)NR⁹R¹⁰,
 - -NHC(=O)-C₁₋₄ alkil,
 - -CN,
- 45
 - fenyl,
 - -O-fenyl,
 - 4-7 członowy heterocykloalkil zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S, lub
 - 5-6 członowy heteroaryl zawierający jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S, ewentualnie podstawiony jednym lub większą liczbą niezależnie wybranych C₁₋₄ alkili, C₁₋₄ alkoksyli, CN, atomów fluorowca i -C(=O)OR¹¹;
- 50

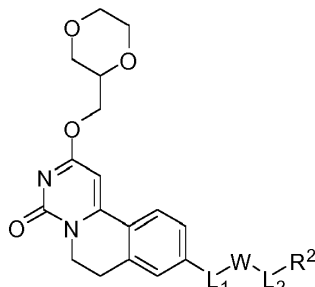
R^7 oznacza C_{1-4} alkil lub atom fluorowca; i
każdy z R^8 , R^9 , R^{10} i R^{11} jest niezależnie wybrany spośród H i C_{1-4} alkilu,
lub farmaceutycznie dopuszczalna sól lub solwat lub solwat farmaceutycznie do-
puszczalnej soli.

2. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 1, w któ-
rym R^1 oznacza H.
3. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 1, w któ-
rym związek jest zgodny ze wzorem IIa lub IIIa:



IIa

lub



IIIa

4. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 3, w któ-
rym związek jest zgodny ze wzorem IIa i L_1 jest nieobecny.
5. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 3, w któ-
rym związek jest zgodny ze wzorem IIIa i L_1 jest nieobecny lub oznacza -O-; W
oznacza C_{1-4} alkilen lub C_{2-4} alkenylen mający jedno podwójne wiązanie.
6. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 3, w któ-
rym związek jest zgodny ze wzorem IIIa i L_1 jest nieobecny; W oznacza C_{2-4} alkiny-
len mający jedno potrójne wiązanie; i L_2 i R^2 są takie, jak opisano w zastrzeżeniu 1.
7. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 5 albo 6,
w którym L_2 jest nieobecny.
8. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 3, w któ-
rym związek jest zgodny ze wzorem IIIa, w którym L_1 i L_2 są nieobecne, W oznacza
-CH₂-CH₂-, -CH=CH- lub -C≡C-, a R^2 jest taki jak opisano w zastrzeżeniu 1.
9. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według któregośkolwiek z za-
strzeżeń 3-8, w którym R^2 oznacza 5-10 członowy heteroaryl zawierający jeden do
trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N, S i O, ewentualnie podsta-
wiony jedną do trzech niezależnie wybranych grup R^6 .
10. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 9, w któ-
rym R^6 jest wybrany spośród OH, atomu fluorowca, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkilu podsta-
wionego jednym lub większą liczbą atomów fluorowca, C_{1-6} alkoksylu, -CN, C_{3-7}
cykloalkilu, 4-7 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do trzech hete-
roatomów niezależnie wybranych spośród N, O i S i fenylu.
11. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według któregośkolwiek z za-
strzeżeń 3-8, w którym R^2 oznacza C_{1-8} alkil ewentualnie podstawiony jedną do
trzema grupami niezależnie wybranymi spośród OH, atomu fluorowca, CN, C_{1-6} al-
koksylu, C_{3-7} cykloalkilu, 4-6 członowego heterocykloalkilu zawierającego jeden do
trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród S i O, 5-6 członowego heteroa-
rylu zawierającego jeden do trzech heteroatomów niezależnie wybranych spośród N,
S i O i fenylu.
12. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według któregośkolwiek z za-
strzeżeń 3-8, w którym R^2 oznacza C_{3-7} cykloalkil.
13. Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 1, w któ-
rym związek jest wybrany spośród:

- 9-Alliloksy-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-ylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-ylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 10 4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 [2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-yloksy]acetonitrylu,
 15 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksazol-2-ilometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(pirydyn-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3,5-Dichlorofenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu, 9-Benzofuran-2-ylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 Estru tert-butyłowego kwasu 2-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]indolo-1-karboksylowego,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-2-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-trifluorometylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 30 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-3H-imidazol-4-iloetynylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(5-tert-Butylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 Metyloamidu kwasu 5-[2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]pirydyn-2-karboksylowego,
 35 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pent-1-ynylo-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirydyn-2-yloetylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirazyn-2-yloetylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksyfenylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 45 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-indazol-5-ilo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-

- a]izocholin-9-ylo]benzamidu,
 5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izocholin-9-ylo]-2-fluorobenzamidu,
 N-{3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]izocholin-9-ylo]fenylo}acetamidu,
 5 9-Cyklopropyloetynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-hydroksycyklopentyloetynylo)-6,7-dihy-
 dropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-piryridyn-5-ylo-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]
 izochinolin-4-onu, 9-Cykloheks-1-enylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-
 dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-indol-5-ilo)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-metylopiryridyn-3-ylo)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-2-yloetynylo-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]
 izocholin-9-ylo]pent-4-ynonitrylu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksyprop-1-ynylo)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksyfenyloetynylo)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-3-yloetynylo-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 4-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]
 izocholin-9-ylo]-N-metylobenzamidu,
 30 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksyfenylo)-6,7-dihydropiryrido[6,1-a]
 izochinolin-4-onu, 9-(2-Chlorofenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-
 dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 35 9-(1,5-Dimetylo-1H-pirazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-
 dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-metylo-1H-pirazol-3-ilometoksy)-6,7-
 dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylo-[1,2,4]oksadiazol-5-ilometoksy)-
 6,7-dihydropiryrido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-morfolin-4-ylo-fenylo)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]
 izocholin-9-ylo]-4-fluorobenzamidu,
 45 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-a]
 izocholin-9-ylo]-5-fluorobenzamidu,
 9-(3,3-Dimetylobut-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirydyn-4-yloetynylo-6,7-dihydropiry-
 mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metyloizoksazol-5-ilometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3,6-Dihydro-2H-piran-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 5-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-
 a]izochinolin-9-ylo]pirydino-2-karbonitrylu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-izopropoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-morfolin-4-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2,3-Dimetoksyfenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 9-(3-Chloro-2-metoksypirydyn-4-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-
 dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metylopirydyn-4-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 3-[2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-
 a]izochinolin-9-ylo]izonikotynonitrylu,
 9-(2,5-Dimetoksyfenylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipirydynyl-5'-
 ilo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 30 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksypirydyn-3-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(2,6-Dimetoksypirydyn-3-ylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 4-([2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirymido[6,1-
 a]izochinolin-9-ylo]nikotynonitrylu,
 35 9-tert-Butoksymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-pirolidyn-1-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(6-pirolidyn-1-ylopirydyn-3-ylo)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-fenyllooksazol-2-ilometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(5-tert-Butyllooksazol-2-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 45 9-(5-Cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-
 6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-etylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-
 6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-
 6,7-dihydro-
 dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-izopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopentyloetynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 9-Cykloheksyloetynylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-heks-1-ynylo-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 9-[3-(Benzylometyloamino)prop-1-ynylo]-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksy-5-metyloheks-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksybut-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-Cyklopropylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hidroksypent-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksy-3-fenylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3-Benzylaminoprop-1-ynylo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[(furan-2-ylometylo)amino]-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 30 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-etylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[1-(3-metylobutylo)-1H-pirazol-4-ilo]-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 35 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(5-metylofuran-2-ylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksyheks-1-ynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 9-(3,5-Dimetylo-1H-pirazol-4-ilo)-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 40 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(1-propylo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 45 2-[2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 2-[2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pirimido[6,1-a]izochinolin-9-ylo]benzonitrylu,
 9-(5-Cyklopropylo-[1,2,4]oksadiazol-3-ilometoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 50 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-etynylo-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pirymidyn-2-yloetynylo-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenyloaminoprop-1-ynylo)-6,7-dihydro-
pirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 5 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-yloprop-1-ynylo)-
6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-Cyklopentyloksymetylo-2-([1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopent-1-ynylo)-6,7-dihy-
dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 10 9-Cyklopropyloetynylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylobut-1-ynylo)-6,7-dihydropir-
ymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 15 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-imidazol-1-iloprop-1-ynylo)-6,7-dihydro-
pirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-(2-Cyklopropyloetylo)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropir-
ymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-Cyklopentyloksymetylo-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
pirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 20 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-3-pirydyn-3-ylopropylo)-6,7-di-
hydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-Alliloksy-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-
a]izochinolin-4-onu,
- 25 9-Alliloksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-
a]izochinolin-4-onu,
- 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-yloksymetylo)-6,7-
dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-{3-[(pirydyn-3-ylometylo)amino]prop-1-
ynylo}-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 30 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-pentylo-6,7-dihydropirymido[6,1-
a]izochinolin-4-onu, 9-Cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylome-
toksy)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-(2-Cyklopropyloetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropir-
ymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 35 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oxetan-3-yloksymetylo)-6,7-dihydro-
pirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metylooksetan-3-ylome-
toksymetylo)-6,7-dihydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 40 9-(2,2-Dimetylobutyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihy-
dropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-di-
hydropirymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etyloheksyloamino)-6,7-dihydropir-
ymido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 45 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-metoksyetoksy)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-etoksyetoksy)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 50 9-Cyklopropylometoksy-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-fluoroetoksy)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-metoksyetoksy)prop-1-ynylo]-
6,7-dihydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 5 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-etoksyetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-
dihydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[3-(2-fluoroetoksy)prop-1-ynylo]-6,7-
dihydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 10 9-(2,2-Dimetylopropoksymetylo)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-di-
hydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-Cykloheksyloksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
piryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-Cyklopropylometoksymetylo-2-((S)-1-[1,4]]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-di-
hydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 15 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-2-ylometoksy)-6,7-di-
hydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksybutylo)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-(4,4-Dimetylopentyloksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydro-
piryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 20 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksy-4-metylopentylo)-6,7-di-
hydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-(3-Cyklopropylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihy-
dropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 25 9-Cykloheksyloamino-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksy-4,4-dimetylopentylo)-6,7-
dihydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-Cyklopentyloksymetylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihy-
dropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 30 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksybutylo)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-fenyloaminopropylo)-6,7-dihydro-
piryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 35 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hidroksypentylo)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hidroksybutylo)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 9-(Cykloheksylometyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihy-
dropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 40 9-(Cykloheksylometyloamino)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihy-
dropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[(tetrahydropiran-4-ylometylo)amino]-
6,7-dihydropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 45 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-etylo-3-hidroksypentylo)-6,7-dihy-
dropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksy-3-metylobutylo)-6,7-dihy-
dropiryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-hidroksypentylo)-6,7-dihydropiry-
mido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
- 50 9-(2,2-Dimetylopropoksy)-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropi-
ryrimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksy-4-metylopentylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 5 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(tetrahydropiran-4-ylometoksyme-tylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-([1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-metoksy-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu, 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(oksetan-3-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 10 9-(3-Cyklopropylopropoksy)-2-((R)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 15 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-hydroksytetrahydropiran-4-yloetynylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(3-metoksypropylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 20 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-[2-(1-hydroksycyklopentylo)etylo]-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on,
 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 25 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-propoksyetoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu,
 2-((R)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(2-izopropoksyetoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu i
 30 2-((S)-1-[1,4]Dioksan-2-ylometoksy)-9-(4-metoksybutylo)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-onu.
- 14.** Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według zastrzeżenia 1, w którym związek stanowi 9-cyklopropyloetynylo-2-((S)-1-[1,4]dioksan-2-ylometoksy)-6,7-dihydropirimido[6,1-a]izochinolin-4-on.
- 35 **15.** Kompozycja farmaceutyczna zawierająca związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1-14 i farmaceutycznie dopuszczalny nośnik.
- 16.** Kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 15 zawierająca dodatkowy środek terapeutyczny.
- 40 **17.** Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1-14 lub kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 15 albo 16, do stosowania jako lek.
- 18.** Związek lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1-14 lub kompozycja farmaceutyczna według zastrzeżenia 15 albo 16, do
 45 stosowania w leczeniu lub profilaktyce stanów zapalnych, stanów neurozapalnych, chorób zakaźnych, chorób autoimmunologicznych, chorób endokrynologicznych i/lub metabolicznych, i/lub chorób związanych z upośledzeniem funkcji komórek odpornościowych.
- 19.** Zastosowanie według zastrzeżenia 18, w którym stanem zapalnym jest reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie naczyń, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, idiopatyczne włóknienie płuc, łuszczyca, choroba Crohna, i/lub wrzodziejące
 50 zapalenie okrężnicy.