

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10)

**PL 245933 B1**

(12)

# Opis patentowy

- (21) Numer zgłoszenia: **420113**  
(22) Data zgłoszenia: **2014.07.04**  
(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2017.10.23 BUP 22/2017**  
(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.11.04 WUP 45/2024**

- (51) MKP:  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (86) Zgłoszenie międzynarodowe (PCT):<br><b>2014.07.04 PCT/PL14/000072</b>          | (73) Uprawniony z patentu:<br><b>INSTYTUT FARMAKOLOGII POLSKIEJ<br/>AKADEMII NAUK, Kraków, PL<br/>UNIwersytet Jagielloński, Kraków, PL</b>                                                                                                                           |
| (87) Publikacja zgłoszenia międzynarodowego (PCT):<br><b>2016.01.07 WO16/003296</b> | (72) Twórca(-y) wynalazku:<br><b>PAWEŁ ZAJDEL, Kraków, PL<br/>KRZYSZTOF MARCINIEC, Gliwice, PL<br/>VITTORIO CANALE, Catania, IT<br/>ANDRZEJ J. BOJARSKI, Zabierzów, PL<br/>TOMASZ KOS, Kraków, PL<br/>PIOTR POPIK, Kraków, PL<br/>KRZYSZTOF KAMIŃSKI, Kraków, PL</b> |
|                                                                                     | (74) Pełnomocnik:<br><b>rzecz. pat. Magdalena Tagowska, Warszawa, PL</b>                                                                                                                                                                                             |

- (54) Tytuł:  
**(Chinolino lub izochinolino) sulfonamidy amin cyklicznych, kompozycja je zawierająca, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie medyczne**

**PL 245933 B1**

## Opis wynalazku

### Dziedzina wynalazku

Niniejszy wynalazek dotyczy azynosulfonamidowych pochodnych amin cyklicznych lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, wykazujących znaczne powinowactwo do receptorów serotonergicznych, dopaminergicznych i adrenergicznych, ich kompozycji, sposobu ich wytwarzania oraz zastosowania medycznego. Takie związki są szczególnie użyteczne w leczeniu zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia i zaburzeń autystycznych.

### Stan techniki

Obecnie stosowane leki przeciwpsychotyczne są zazwyczaj dzielone na dwie kategorie na podstawie ich zdolności do wywoływania neurologicznych objawów ubocznych po przewlekłym leczeniu. Typowe leki przeciwpsychotyczne (takie jak haloperidol) wywołują tak zwane pozapiramidowe efekty uboczne (EPS), w tym objawy podobne do Parkinsonizmu i dyskinezy późne. W przeciwieństwie do tego, atypowe leki przeciwpsychotyczne (typu "drugiej generacji"), takie jak kłozapina, risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprasidon, aripiprazol i sertindol, powodują mniejsze ryzyko EPS (Miyamoto et al. 2012).

Zarówno typowe, jak i atypowe leki przeciwpsychotyczne zmniejszają "wytwórcze" objawy psychoz, ale są mniej skuteczne w łagodzeniu "negatywnych" objawów i (z pewnymi wyjątkami, sertindolem, kwetiapiną) nie zmniejszają, a nawet pogłębiają deficyt poznawczy związany ze schizofrenią. Choć wprowadzenie i dalszy rozwój leków przeciwpsychotycznych zrewolucjonizowało farmakoterapię schizofrenii, ich ograniczona skuteczność przeciw "negatywnym" i objawom poznawczym oraz szeroki wachlarz działań niepożądanych dają miejsce do wprowadzenia lepszych leków (Meitzer 1989; Leucht et al. 2009).

Najważniejszą cechą typowych leków przeciwpsychotycznych jest blokada receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> w mezolimbicznym i nigrostriatalnym obszarze mózgu. Uważa się, że ten mechanizm jest odpowiedzialny za hamowanie "pozytywnych" objawów psychoz oraz za indukcję EPS. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji wykazują znaczny brak selektywności ponieważ wykazują znaczne powinowactwo do innych receptorów monoaminergicznych. Na przykład, antagonizm receptorów 5-HT<sub>2A</sub> prawdopodobnie pozwala na nasilenie funkcji dopaminergicznych w układzie nigrostriatalnym, co powoduje spadek EPS. Ten sam mechanizm 5-HT<sub>2A</sub> jest prawdopodobnie odpowiedzialny za skuteczniejsze łagodzenie objawów "negatywnych" i brak hiperprolaktynemii. Niemniej jednak, atypowe leki przeciwpsychotyczne nie spełniły wstępnych oczekiwań na zwiększenie skuteczności przeciw objawom "negatywnym", a zwłaszcza w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych. Ponadto, nie ma zgody co do dokładnego mechanizmu działania idealnego leku przeciwpsychotycznego: skutecznego w stosunku do wszystkich trzech objawów osiowych i pozbawionego niepożądanych efektów ubocznych charakterystycznych dla obecnie stosowanych leków.

W szczególności, niektóre specyficzne dysfunkcje kory przedczołowej, w tym brak elastyczności poznawczej, nie są normalizowane przez atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak kłozapina, olanzapina i risperidon (Rodefer et al. 2008); jedynie sertindol odwraca sztywność poznawczą (Gallhofer et al. 2007). Dane kliniczne wskazują, że wśród nowszych leków atypowych, kwetiapina może posiadać charakterystyczne działanie pro-kognitywne (Riedel et al., 2010). Skuteczność pro-kognitywna kwetiapiny wykazano w kilku domenach poznawczych zaburzonych w schizofrenii (szczególnie w funkcjach wykonawczych) (Nikiforuk & Popik 2012).

Uważa się, że szczególnie antagonizm receptorów 5-HT<sub>6</sub> jest odpowiedzialny za efekty pro-kognitywne. Wynika to z prawie wyłącznej ośrodkowej lokalizacji receptorów 5-HT<sub>6</sub>, ograniczonej do obszarów limbicznych i kory mózgu, oraz stosunkowo silnego powinowactwa i aktywności antagonistycznej wśród atypowych leków przeciwpsychotycznych (Nikiforuk 2014). Ostatnie dane wskazują, że blokada receptorów 5-HT<sub>6</sub> może być związana z efektem pro-kognitywnym ze względu na nasilenie transmisji cholinergiczej. Receptor 5-HT<sub>6</sub> uważa się za istotny punkt uchwytu dla leków o działaniu pro-kognitywnym, szczególnie dla antagonistów tego receptora. Postuluje się, że antagoniści rec. 5-HT<sub>6</sub> mogą służyć jako potencjalne leki w leczeniu zaburzeń charakteryzujących się upośledzeniem funkcji poznawczych, takich jak schizofrenia i choroba Alzheimera (Goff et al., 2011).

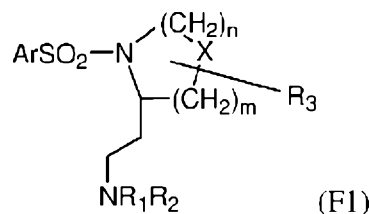
"Negatywne" objawy schizofrenii i zaburzeń autystycznych obejmują między innymi spłaszczenie emocjonalne i wycofanie społeczne. Wiadomo, że antagonistyczna aktywność w stosunku do receptorów 5-HT<sub>7</sub> może złagodzić to spektrum objawów (Siegel & Beaulieu 2012). Receptory serotonergiczne 5-HT<sub>7</sub> odgrywają rolę w kontrolowaniu rytmów dobowych, snu, termoregulacji, procesach poznawczych,

odczuwaniu bólu, jak również aktywności neuronalnej. Potencjalne powinowactwo i antagonistyczna aktywność kilku leków przeciwpsychotycznych w stosunku do receptorów 5-HT<sub>7</sub> sugerują ich rolę w patofizjologii schizofrenii. U myszy, selektywny antagonist receptor 5-HT<sub>7</sub> SB-269970 powodował efekty podobne do antypsychotycznych, a ostatnie dane z naszego laboratorium demonstrowają pro-społeczne (tj. efekty przypominające działanie na objawy "negatywne") dla związku SB-269970. Nie tylko ten antagonist 5-HT<sub>7</sub>, ale także amisulprid odwracał wycofanie społeczne indukowane przez ketaminę. Tymczasem selektywni antagoniści receptora D<sub>2</sub>, takie jak sulpiryd i haloperidol, byli nieskuteczni. Istotne dowody zaangażowania receptorów 5-HT<sub>7</sub> w łagodzenie "negatywnych" objawów w modelu zwierzęcym polegają na obserwacji, że agonista receptora 5-HT<sub>7</sub>, AS19 zniósł pro-społeczną skuteczność amisulpridu (Holuj et al., 2014).

Istnieje zatem potrzeba opracowania nowych lepszych farmakoterapii, które mogą wykazywać większą skuteczność w łagodzeniu negatywnych i poznawczych objawów schizofrenii i zaburzeń związanych z autyzmem.

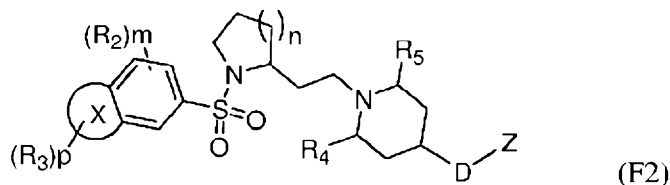
W stanie techniki znane są arylopiperazynylowe i arylopiperydynylowe pochodne amin alicyklicznych.

Arylosulfonamidowe pochodne amin cyklicznych (pirolidyny i piperidyny), o ogólnym wzorze (F1), wykazujące właściwości silnych ligandów receptora 5-HT<sub>7</sub> zostały opisane w WO97/48681,

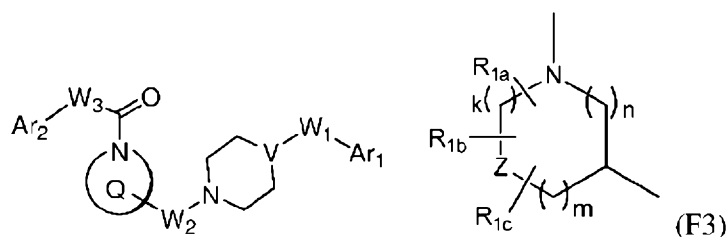


gdzie Ar oznacza naftyl, fenyl lub tienyl opcjonalnie podstawione przez jeden lub więcej podstawników wybranych z grupy obejmującej C<sub>1-6</sub> alkil, alkenyl, alkilotio, cyano, nitro, halogen, alkoksyl; i gdzie NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> tworzy pierścień piperidynowy opcjonalnie podstawiony przez jedną lub dwie grupy C<sub>1-6</sub> alkilowe lub pierścień piperazynowy opcjonalnie podstawiony przy atomie azotu podstawnikiem wybranym z grupy obejmującej C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-7</sub> cykloalkil, fenyl i fenyl (C<sub>1-6</sub>)alkil.

Pochodne sulfonamidowe ujawnione w WO 02/062788 i opisane wzorem ogólnym (F2) charakteryzują się obecnością pierścienia X, w skład którego wchodzi 5-cio lub 6-cio członowy pierścień heterocykliczny zawierający atom tlenu, azotu i siarki. Ugrupowanie sulfamoylowe jest przyłączone w pozycji β pierścienia aromatycznego zmostkowanego z pierścieniem X. Zróżnicowanie strukturalne we fragmencie amin trzeciorzędowych obejmuje różne podstawione piperidyny. Związki, charakteryzując się cechami ligandów receptora 5-HT<sub>7</sub>, wykazują odmienny profil farmakologiczny od azynosulfonamidów będących przedmiotem niniejszego wynalazku.



W dokumencie WO 2011/111875 ujawniono pochodne N-acylowanych amin alicyklicznych o wzorze ogólnym zaprezentowanym poniżej.



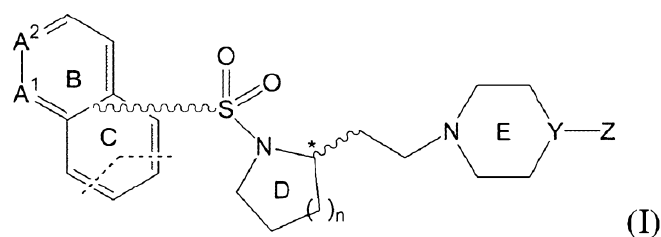
W powyższych związkach pierścienie Q może oznaczać 4–7 członowy układ heterocykliczny, zawierający w strukturze jeden lub dwa heteroatomy, który może być nasycony lub częściowo nienasycony; gdzie  $A_{r1}$  i  $A_{r2}$  oznaczają grupy o charakterze arylowym lub heteroarylowym. Powyższe pochodne charakteryzowały się powinowactwem do receptorów adrenergicznych, dopaminowych oraz serotoniny i wykazywały potencjał w leczeniu lęku i schizofrenii.

#### Cel wynalazku

Celem wynalazku jest dostarczenie nowych związków do leczenia zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego o większej skuteczności w leczeniu niż dostępne leki, równocześnie wykazujących zminimalizowanie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w porównaniu z klasycznymi środkami terapeutycznymi. Ponadto, związki wykazują przewagę nad standardowymi lekami w leczeniu dysfunkcji poznawczych towarzyszących zaburzeniom ośrodkowym.

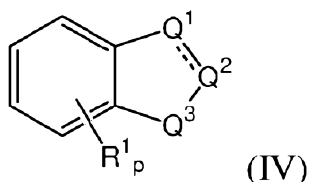
#### Podsumowanie wynalazku

Wynalazek dotyczy związku o wzorze ogólnym (I)



gdzie:

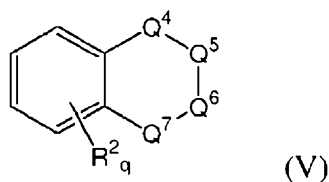
- $A^1$  i  $A^2$  są wybrane z grupy obejmującej atomy azotu i węgla, gdzie atom węgla jest opcjonalnie podstawiony halogenem, gdzie jeden z  $A^1$  i  $A^2$  oznacza atom azotu a drugi spośród  $A^1$  i  $A^2$  oznacza atom węgla opcjonalnie podstawiony halogenem,
- linia falista pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniami B/C oznacza wiązanie pojedyncze łączące atom siarki z nieprzyczółkowym atomem węgla, wybranym z grupy nieprzyczółkowych atomów węgla pierścienia B, które nie są podstawione halogenem oraz nieprzyczółkowymi atomami węgla pierścienia C usytuowanymi w sąsiedztwie przyczółkowych atomów węgla, tak że część pierścienia C odznaczona linią przerywaną pozostaje niepodstawiona,
- $n$  oznacza liczbę całkowitą od 0 do 3 włącznie,
- gwiazdka oznacza chiralny atom węgla w pierścieniu D,
- linia falista przyłączona do pierścienia D oznacza pojedyncze wiązanie skierowane w dół lub ku górze, wyznaczając konfigurację R/S wymienionego chiralnego atomu węgla,
- Y oznacza atom azotu,
- Z oznacza jednowartościową grupę pochodzącą z układu pierścieni przez usunięcie atomu wodoru z nieprzyczółkowych atomów węgla wspomnianego układu pierścieni, przy czym wymieniony układ pierścieni przedstawiono wzorem (IV)



w którym:

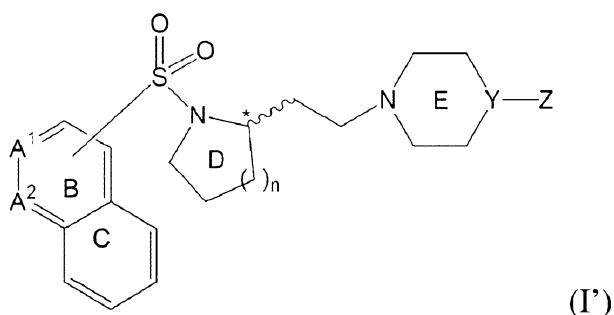
- $Q^1$  jest wybrany spośród atomów azotu lub węgla,
- $Q^2$  jest wybrany spośród atomów azotu lub węgla, wymieniony atom węgla może być opcjonalnie podstawiony ugrupowaniem oksy,
- $Q^3$  jest wybrany spośród atomów azotu, węgla, tlenu, siarki,
- przerywana linia - - - oznacza wiązanie, przez co obecne jest wiązanie podwójne, chyba że  $Q^2$  jest atomem węgla podstawionym okso, wtedy brak jest przerywanej linii - - -, a obecne jest wiązanie pojedyncze,

p oznacza 0 lub 1,  
 $R^1$  oznacza atom halogenu;  
 lub wspomniany układ pierścieni jest przedstawiony wzorem (V)



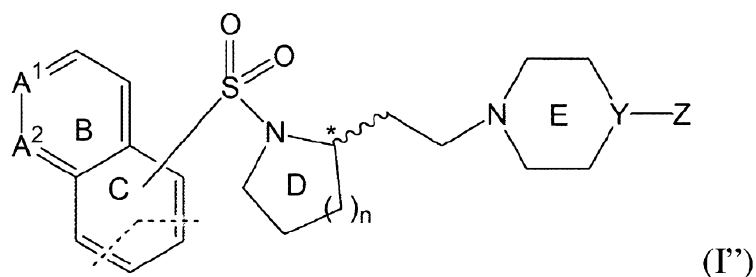
w którym

każdy z  $Q^4$  i  $Q^7$  oznacza atom wybrany spośród atomów azotu i tlenu,  
 każdy z  $Q^5$  i  $Q^6$  oznacza atom wybrany spośród atomów węgla opcjonalnie podstawionych ugrupowaniem okso, przy czym najwyżej jeden z  $Q^5$  i  $Q^6$  może być podstawiony ugrupowaniem okso,  
 q oznacza 0 lub 1,  
 $R^2$  oznacza atom halogenu lub jego farmakologicznie dopuszczalna sól.  
 W korzystnej postaci wykonania związek według wynalazku ma wzór (I')



w którym  $A^1$  i  $A^2$ , n, gwiazdka, linia falista przyłączona do pierścienia D, Y i Z mają znaczenia jak określone powyżej, a linia pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniem B oznacza wiązanie pojedyncze łączące atom siarki z nieprzyczółkowym atomem węgla pierścienia B, który nie jest podstawiony halogenem.

W alternatywnej korzystnej postaci wynalazku ma wzór (I'')



w którym  $A^1$  i  $A^2$ , n, gwiazdka, linia falista przyłączona do pierścienia D, Y i Z mają znaczenia jak określone w zastrzeżeniu 1, a linia pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniem C oznacza wiązanie pojedyncze łączące atom siarki z nieprzyczółkowym atomem węgla pierścienia C usytuowanymi w sąsiedztwie przyczółkowych atomów węgla, tak że część pierścienia C odznaczona linią przerywaną pozostaje niepodstawiona.

Korzystnie, Z w wzorach I, I' i I'' oznacza grupę wybraną spośród 1-benzotiofen-4-ylo, 1-benzotiofen-3-ylo, 1H-benzimidazolu, 1H-indol-3-ilu, 1,2-benzoksazol-5-ilu, 6-fluoro-1,2-benzoksazol-3-ilu, 1,2-benzotiazol-3-ilu, 2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-7-ilu, 2-okso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-ilu, 1,4-benzodioxan-5-ylo, 3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzodioxazin-8-ylo.

Najkorzystniej związek według wynalazku jest wybrany spośród:

(S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,

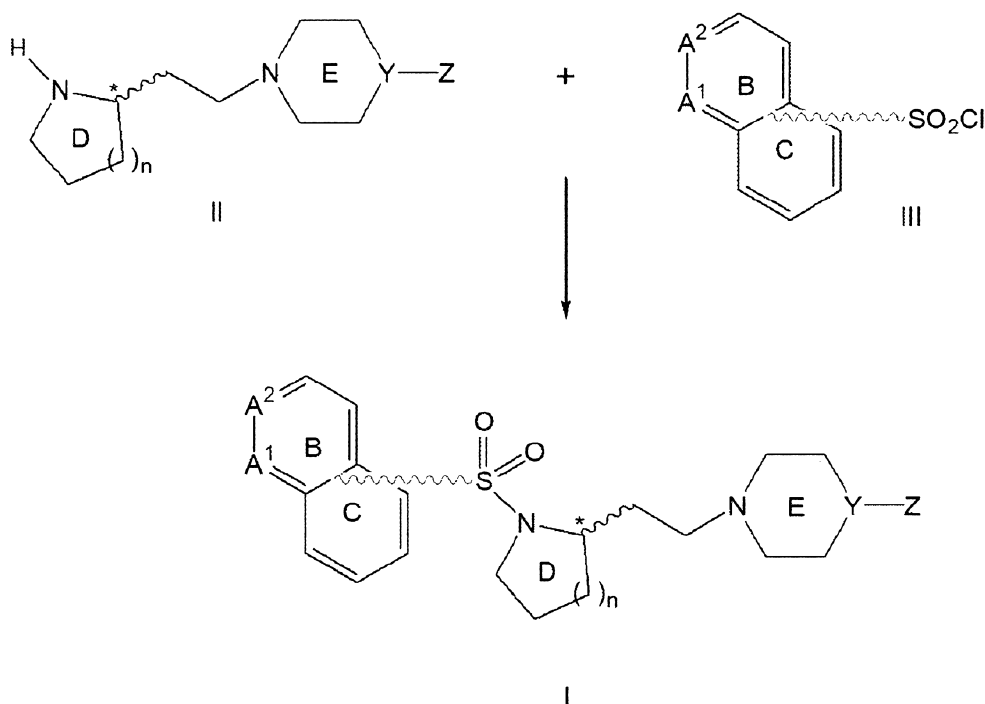
(S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonyl)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
(S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(S)-3-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-4-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-5-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(S)-3-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
(S)-3-(4-(2-((1-Chloroizochinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
(S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
(S)-7-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-onu,  
(S)-7-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-onu,  
(S)-7-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-onu,  
(S)-8-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b]oksazyn-3(4H)-onu,  
(S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b][1,4]oksazyn-3(4H)-onu,  
(S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b][1,4]oksazyn-3(4H)-onu,  
(S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b][1,4]oksazyn-3(4H)-onu,  
(S)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo)-[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(S)-4-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-4-((2-(2-(4-(1H-Benz[d]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(S)-2-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)-1-chloroizochinoliny,  
(R)-3-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(R)-2-((2-(2-(4-(1H-Benz[d]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(R)-3-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(R)-4-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(R)-5-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinoliny,  
(R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinoliny,  
(R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,  
(R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,

(R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-4-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(1H-Benz[d]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-2-((2-(2-(4-(1H-Benz[d]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azepan-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azepan-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)azepan-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu.

oraz

(R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)azepan-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,

Ponadto wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związku o wzorze (I), który to sposób obejmuje reakcję podstawionej pochodnej aminowej o wzorze II z chlorkiem azylosulfonowym o wzorze III, zgodnie z poniższym schematem, w obojętnym rozcieńczalniku, w obecności czynnika zasadowego.



przy czym A<sup>1</sup> i A<sup>2</sup>, linia falista pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniami B/C, n, gwiazdka, linia falista przyłączona do pierścienia D, Y, i Z mają znaczenia jak określone powyżej.

Korzystnie, w sposobie według wynalazku czynnik zasadowy jest wybrany organicznych amin trzeciorzędowych, w szczególności organicznych amin trzeciorzędowych wybranych spośród trietyloaminy, N,N-diizopropylloetyloaminy, oraz N-metylomorfoliny.

Również korzystnie rozcieńczalnik stosowany w sposobie według wynalazku jest wybrany spośród rozpuszczalników organicznych obejmujących halogenowane węglowodory i polarne aprotyczne rozpuszczalniki, w szczególności rozpuszczalniki organiczne wybrane spośród chlorku metylenu, chloroformu, N,N-dimetyloformamidu.

Związki według wynalazku o wzorze (I), jak również ich farmakologicznie dopuszczalne sole, charakteryzują się wieloreceptorowym profilem dopaminowo/serotoninowym.

Odpowiednio, wynalazek dotyczy związku o wzorze (I), lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, do zastosowania w leczeniu chorób psychiatrycznych, zaburzeń lub stanów związanych z zaburzeniami układów dopaminergicznego/serotonergicznego wybranych z grupy obejmującej schizofrenię, lęk, depresję, depresję maniacką, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia nastroju, migrenę, agresję, zaburzenia snu, chorobę Alzheimera, zaburzenia kognitywne związane z wiekiem, łagodne upośledzenie funkcji poznawczych, zaburzenia jedzenia, anoreksję, bulimię, ataki paniki, zespół nadpobudliwości psychoruchowej, zaburzenia deficytu uwagi, autyzm, chorobę Parkinsona, chorobę Huntingtona, wycofanie z nadużywania kokainy, etanolu, nikotyny lub benzydiazepin. Korzystnie związek o wzorze (I), lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól stosuje się w terapii skojarzonej z co najmniej jednym innym środkiem terapeutycznym do leczenia chorób psychiatrycznych, zaburzeń lub stanów związanych z zaburzeniami układów dopaminergicznego/serotonergicznego, którego podawanie następuje przed, równocześnie z podawaniem, lub po podaniu związku według wynalazku.

Ponadto wynalazek dotyczy kompozycji farmakologicznej zawierającej związek o wzorze (I) lub jego farmaceutycznie dopuszczalne sole według wynalazku oraz farmaceutycznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik.

Szczegółowe ujawnienie wynalazku

Określenia ogólne stosowane w opisie związków ujawnionych w niniejszym opisie noszą swoje zwykłe znaczenia.

Termin „Halo” lub „Halogen” oznacza atom chloru, fluoru, bromu lub jodu.

Termin „podstawiony” oznacza, że określona grupa lub ugrupowanie posiada jeden lub więcej podstawników. Jeśli dowolna grupa może zawierać wiele podstawników i zaprezentowano możliwie różne podstawniki, podstawniki są niezależnie wybrane i nie muszą być takie same. Termin „niepodstawiony” lub gdy nie wskazano podstawienia, oznacza, że określona grupa nie posiada podstawników innych niż atomy H.

W opisie wynalazku oraz zastrzeżeniach słowo „zawierać i odmiana słowa, takie jak „zawierający” i „obejmujący”, nie ma na celu wykluczenia innych dodatków, składników, liczb całkowitych lub etapów.

Związki według niniejszego wynalazku zawierają co najmniej jedno centrum asymetryczne, a zatem występują w postaci racematu i mieszaniny racemicznej lub pojedynczego enancjomeru. Ponadto, metodą opisaną w wynalazku można otrzymać mieszaninę enancjomerów wzbogaconą w jeden z enancjomerów.

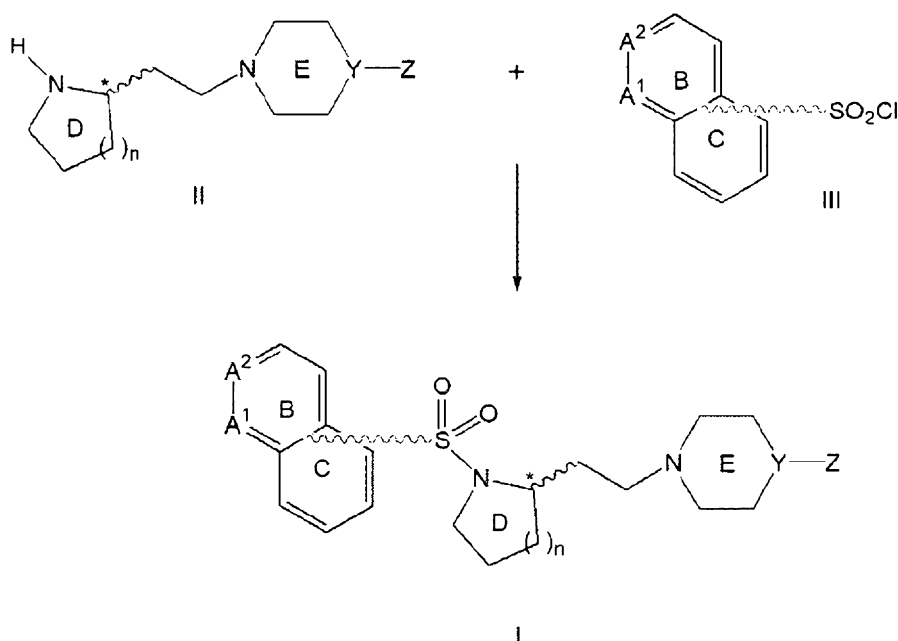
Niniejszym ujawniono również N-tlenki związków według wynalazku. Aminy trzeciorzędowe mogą, ale nie muszą powodować powstanie metabolitów o strukturze N-tlenków. Stopień, w jakim następuje N-oksydacja, jest zróżnicowany i waha się od ilości śladowych do ilościowej konwersji. N-tlenki mogą być bardziej aktywne niż odpowiednie trzeciorzędowe aminy, lub mniej aktywne. Chociaż N-tlenki łatwo podlegają redukcji do odpowiednich amin trzeciorzędowych za pomocą środków chemicznych, to w organizmie człowieka proces ten przebiega w różnym stopniu. Niektóre N-tlenki podlegają prawie ilościowej redukcji do odpowiednich amin trzeciorzędowych, w innych przypadkach konwersja jest tylko śladowa, a niekiedy nawet całkowicie niemożliwa.

Związek będący przedmiotem wynalazku może występować w różnych postaciach, na przykład w postaci polimorficznej, solwatach i postaciach bezpostaciowych. Niektóre postaci krystaliczne związków mogą występować jako polimorfy. Ponadto pewne związki mogą tworzyć solwaty z wodą (tj. hydraty) lub powszechnymi rozpuszczalnikami organicznymi. Przykłady powyższych obejmują wodzian 1/10 hydratu, 1/4 hydratu, jednowodzian, dichlorowodorek, dwuwodzian, dwuchlorowodorek 3/2 hydratu i tym podobne. Postaci bezpostaciowe są materiałami niekrystalicznymi bez kolejnego rzędu, a na ogół nie dają wyraźnego sygnału w rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej.

Wzory (I), (I'), (I'') przedstawiają strukturę klasy związków bez preferowanej stereochemii. Niezależna możliwa jest synteza izomerów, ich rozdzielanie metodami chromatograficznymi, jak to zaprezentowano w przykładach, zgodnie ze znanymi w sztuce metodami przy zastosowaniu odpowiednich modyfikacji omówionej metodyki. Konfigurację absolutną można określić przez krystalografię rentgenowską produktów krystalicznych lub produktów pośrednich, które są derywatyzowane, jeśli to konieczne, z odczynnikiem zawierającym centrum asymetryczne o o znanej konfiguracji bezwzględnej. Z drugiej strony, wychodząc z mieszaniny racemicznej, związki można rozdzielić stosując metody chromatograficzne lub testy enzymatyczne.

Pochodną azynosulfonamidową wg wzoru (I) otrzymano zgodnie ze Schematem 1, w wyniku reakcji funkcjonalizowanej pochodnej aminowej (wg wzoru II) z chlorkiem azynosulfonowym (wg wzoru III).

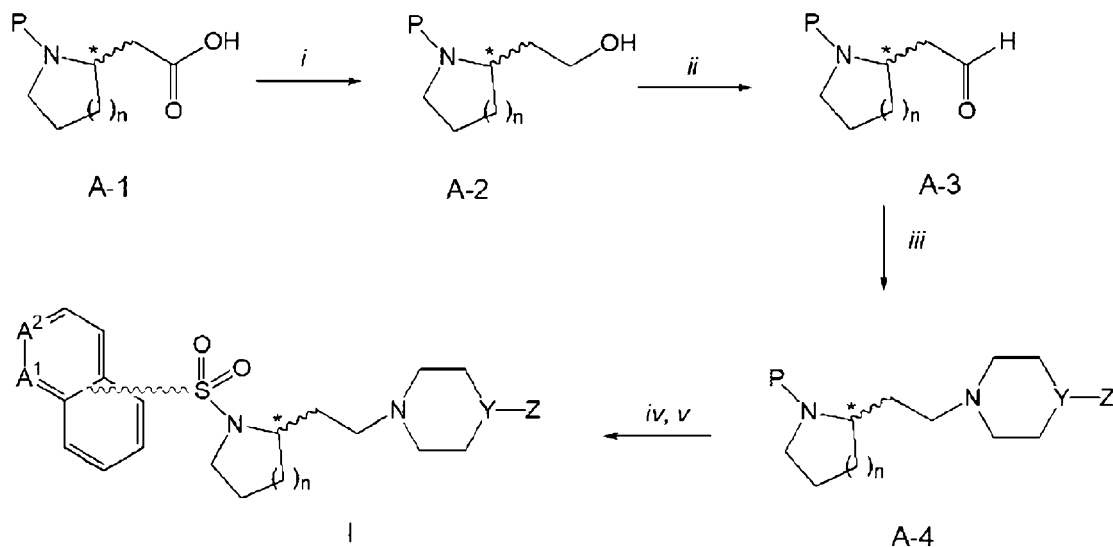
Schemat 1



gdzie A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, Y, Z, n mają znaczenie określone powyżej. Reakcję prowadzono w rozpuszczalniku objętym w środowisku zasadowym. Korzystnie reakcję prowadzi się w obecności zasady wybranej spośród organicznych amin trzeciorzędowych, zwłaszcza za pomocą trietyloaminy, N,N-diizopropyl-oetyloaminy, N-metylomorfoliny. Rozpuszczalnik wybiera się spośród rozpuszczalników organicznych, zawierających chlorowcowane węglowodory, takie jak dichlorometan, chloroform i polarne aprotone rozpuszczalniki, takie jak N,N-dimetyloformamid.

Materiał wyjściowy, funkcjonalizowaną pochodną aminową (wg wzoru II, opcjonalnie zabezpieczoną grupą protekcyjną P wg wzoru A-4), otrzymano wykorzystując produkty pośrednie A-1 do A-3, w wyniku trzyletowego postępowania (*i-iii*) opisanego poniżej, zgodnie ze Schematem 2. Chlorki azynosulfonowe otrzymywano wykorzystując opisaną w literaturze metodę (Maślankiewicz et al. 2007). Związki finale będące przedmiotem wynalazku, syntetyzowano w wyniku reakcji sulfonylowania pochodnej aminowej (etap v), opcjonalnie wymagającej uprzedniego usunięcia grupy zabezpieczającej (etap iv), co opisano poniżej.

Schemat 2



- i) redukcja związków opisanych ogólnym wzorem A-1 w rozpuszczalniku obojętnym przy zastosowaniu czynnika redukującego. Jako czynnik redukujący zastosowanie znaleźć może: wodorek glinowo-litowy lub połączenia kompleksowe borowodoru (m.in. kompleks borowodor-tetrahydrofuran). Rozpuszczalnik obojętny wybiera się spośród następujących THF lub 1,4-dioksan (lub ich mieszaniny) lub unipolarny rozpuszczalnik jak dichlorometan.
- ii) utlenienie związków opisanych ogólnym wzorem A-2 wykorzystując metodę Dess-Martin'a lub Svern'a, bądź stosując czynniki utleniające, m.in. tlenek manganu/kwas chromowy w polarnym lub unipolarnym rozpuszczalniku lub ich mieszaninach. Korzystnie do reakcji oksydacji wykorzystuje się kwas 2-jodoksybenzoesowy (IBX) w dimetylosulfotlenku.
- iii) reduktywna aminacja związków o ogólnym wzorze A-3 z wykorzystaniem wodorków, m.in. borowodoru sodu, triacetoksybromowodoru sodu, cyjanoborowodoru sodu, wodorku glinowo-litowego lub diboranu w polarnym lub unipolarnym rozpuszczalniku, wybranym spośród: metanolu, etanolu, tetrahydrofuranu, 1,4-dioksanu, dichlorometanu lub ich mieszanin.
- iv) deprotekcja grupy zabezpieczającej "P" w aminach opisanych ogólnym wzorem A-4, wykorzystując ogólne metody znane specjalistom w danej dziedzinie, gdzie "P" oznaczać może *tert*-butoksykarbonyl usuwany łatwo w środowisku kwasowym (m.in. wyniku działania kwasu solnego lub kwasu trifluorooctowego) w dichlorometanie, 1,4-dioksanie, metanolu lub tetrahydrofuranie.
- v) sulfonylacja pochodnych aminowych o ogólnym wzorze A-4 chlorkami sulfonowymi w środowisku zasadowym wykorzystując do tego celu zasady organiczne (m.in. trietyloaminę, N,N-diizopropylloetyloaminę, N-metylomorfolinę) w rozpuszczalniku obojętnym wybranym spośród następujących: dichlorometan, chloroform, N,N-dimetyloformamid.

Do izolacji oraz oczyszczenia związków finalnych oraz pośrednich wykorzystane mogą zostać odpowiednie procedury służące do tego celu, w tym na przykład filtracja, ekstrakcja, krystalizacja, chromatografia kolumnowa, nisko- i wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa lub ich różne kombinacje.

Właściwe techniki izolacji i separacji związków zostały przedstawione na wybranych przykładach opisanych poniżej. Należy podkreślić, że inne równorzędne procedury izolacji i separacji substancji mogą mieć również zastosowanie.

Związki według wynalazku o wzorze (I), jak również ich farmaceutycznie dopuszczalne sole, mają wieloreceptorowy, dopaminowo/serotoninowy profil działania. Obecnie nieoczekiwanie stwierdzono, że związki według wynalazku wykazują wysokie powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> i serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. To połączenie oddziaływań na receptory jest użyteczne w leczeniu chorób psychotropowych, zaburzeń lub stanów związanych z zaburzeniami układów dopaminergicznych/serotonergicznych.

Związki według wynalazku zachowują się jak antagoniści i/lub częściowi agoniści receptorów D<sub>2</sub>, antagoniści/częściowi agoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub>, jak również antagonistów receptorów 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. Taki profil funkcjonalny wydaje się wysoce korzystny w rozwoju nowych leków przeciwpyschotycznych o właściwościach pro-kognitywnych i pro-społecznych.

Określenie „farmaceutycznie dopuszczalna sól” odnosi się do soli, które są w zakresie orzecznictwa medycznego, odpowiednie do stosowania w kontakcie z tkankami ludzi i zwierząt niższych bez nadmiernej toksyczności, podrażnienia, reakcji alergicznej i tym podobnych, i są współmierne do rozsądnego stosunku korzyści do ryzyka. Farmaceutycznie dopuszczalne sole są dobrze znane w stanie techniki. Można je wytworzyć *in situ*, ostatecznie izolując i oczyszczając związki będące przedmiotem wynalazku, lub oddzielnie, poddając je działaniu z farmaceutycznie dopuszczalnymi, nie-toksycznymi kwasami, w tym kwasami nieorganicznymi lub organicznymi (Berge, 1977). „Wolna amina” może być uzyskana w kontakcie soli z zasadą i izolacją związku macierzystego w klasyczny sposób. Forma związku macierzystego różni się od różnych soli właściwościami fizycznymi, takimi jak rozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych, niemniej, sole są równoważnymi postaciami dla związku macierzystego dla celów niniejszego wynalazku.

Stosowane tu określenie „leczenie” odnosi się do jakiegokolwiek leczenia ssaków, na przykład stanu człowieka lub choroby, i obejmuje: (i) hamowanie choroby lub stanu, tj. zwolnienie rozwoju, (ii) złagodzenie choroby lub stanu, tj. powodując stan regresu, lub (iii) powstrzymanie objawów choroby.

Stosowane tu określenie „terapia medyczna” obejmuje zapobiegawcze, diagnostyczne i terapeutyczne schematy postępowania *in vivo* lub *ex vivo* u ludzi lub innych ssaków.

Wspomniane choroby psychiczne, zaburzenia lub stany są wybrane z grupy obejmującej schizofrenię, lęk, depresję, depresję maniacką, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia nastroju, migrenę, agresję, zaburzenia snu, chorobę Alzheimera, zaburzenia kognitywne związane z wiekiem, łagodne upośledzenie funkcji poznawczych, zaburzenia jedzenia, anoreksję, bulimię, ataki paniki, zespół nadpobudliwości psychoruchowej, zaburzenia deficytu uwagi, autyzm, chorobę Parkinsona, chorobę Huntingtona, wycofanie z nadużywania kokainy, etanolu, nikotyny lub benzodiazepin.

Wynalazek dotyczy ponadto terapii skojarzonych, w których związek według wynalazku, jego farmaceutycznie dopuszczalna sól lub kompozycja farmaceutyczna lub preparat zawierający związek według wynalazku, podawany jest równocześnie, lub kolejno, lub jako preparat łączony z innym środkiem terapeutycznym lub środkami terapeutycznymi, do leczenia jednego lub więcej z wymienionych stanów. Taki inny środek terapeutyczny lub środki terapeutyczne mogą być podawane przed, równocześnie, lub po podawaniu związków będących przedmiotem wynalazku.

Środek terapeutyczny lub środki stosowane w kombinacji ze związkiem według wynalazku oznaczają związki stosowane do leczenia zaburzeń lub stanów wybranych z zaburzeń wymienionych w wynalazku, które wykazują synergistyczny mechanizm działania poprawiający pozytywne wyniki terapii.

Określenie „terapeutycznie skuteczna ilość” w znaczeniu stosowanym w niniejszym dokumencie odnosi się do ilości środka terapeutycznego do leczenia stanu, który można leczyć przez podawanie kompozycji według wynalazku. Ilość ta jest ilością wystarczającą do wykazania wykrywalnej odpowiedzi terapeutycznej lub amelioracyjnej w układzie tkankowym, zwierzęciu lub człowieku. Z wyprzedzeniem nie jest wskazane określenie jej dokładnej skutecznej wielkości.

W kontekście niniejszego zgłoszenia termin „preparat łączony” obejmuje zarówno prawdziwe kombinacje, co oznacza, że związek o wzorze (I) i jeden lub więcej innych leków połączonych jest fizycznie w jednym preparacie, takim jak tabletki lub płyn do wstrzykiwań, które zawierają związek o wzorze (I) i jeden lub więcej innych leków w osobnych postaciach dawkowania, wraz z instrukcją użycia, ewentualnie z dalszymi sposobami ułatwiającymi podawanie związków składników, na przykład etykieta lub rysunki. W przypadku prawdziwych kombinacji, farmakoterapia z definicji jest równoczesna.

Mimo, że związki o wzorze (I) mogą być podawane jako surowiec chemiczny, to korzystnie jest je przedstawić jako „kompozycję farmaceutyczną”. Zgodnie z kolejnym aspektem, niniejszy wynalazek dostarcza kompozycję farmaceutyczną zawierającą związek o wzorze (I) lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól wraz z jednym lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami lub rozcieńczalnikami/rozcieńczalnikami i ewentualnie jedną lub większą liczbą innych składników terapeutycznych. Nośnik/nośniki muszą być „dopuszczalne” w sensie ich zgodności z innymi składnikami preparatu, i nie szkodliwy dla biorcy.

Stosowane tu określenie „kompozycja” obejmuje produkt zawierający określone składniki we wcześniej ustalonej ilości lub proporcjach, jak również dowolny produkt, będący wynikiem, bezpośredniego lub pośredniego, łączenia określonych składników w określonych ilościach. W odniesieniu do

kompozycji farmaceutycznych, termin ten obejmuje produkt zawierający jeden lub więcej składników czynnych oraz optymalny nośnik zawierający obojętne składniki, jak również dowolny produkt, będący wynikiem, bezpośredniego lub pośredniego, łączenia, kompleksowania lub agregacji co najmniej dwóch składników, lub dysocjacji jednego lub więcej składników, lub będący wynikiem innych rodzajów reakcji lub interakcji jednego lub więcej składników. Ogólnie, kompozycje farmaceutyczne wytwarza się przez równomierne i dokładne doprowadzenie substancji czynnych do połączenia z ciekłym nośnikiem lub silnie rozdrobnionym stałym nośnikiem lub obydwoma, a następnie, jeśli to konieczne, kształtowanie produktu w pożądaną preparat. Kompozycja farmaceutyczna zawiera wystarczającą ilość związku czynnego w celu uzyskania pożądanego efektu na etapie rozwoju choroby lub istnienia stanu chorobowego. Zgodnie z tym, kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku obejmują dowolną kompozycję wytwarzaną przez zmieszanie związku według niniejszego wynalazku i farmaceutycznie dopuszczalnego nośnika. Przez „farmaceutycznie dopuszczalny” rozumie się, że nośnik, rozcieńczalnik lub substancje pomocnicze muszą być kompatybilne z innymi składnikami preparatu i nie szkodliwe dla biorcy.

Standardowa dawka dzienna substancji czynnej różni się w szerokim zakresie i zależy od różnych czynników, takich jak odpowiednie wskazanie, drogi podania, wieku, masy ciała oraz płci pacjenta i może być określona przez lekarza. Ogólnie, całkowita dawka dobową podaną pacjentowi w pojedynczej lub indywidualnej dawce może wynosić, na przykład, od 0,001 do 10 mg/kg masy ciała na dobę, a częściej od 0,01 do 1000 mg na dobę, wszystkich aktywnych składników.

Wynalazek pozwala na wykorzystanie związku lub jego soli według wzoru (I) do wytwarzania leku.

Nazwy chemiczne związków wygenerowano wykorzystując w tym celu program ChemBioDraw Ultra 12.0.

Zastosowane skróty:

|                                    |                                         |                    |                                                              |
|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| AcOEt                              | octan etylu;                            | t-BuOK             | tert-butanolan potasu;                                       |
| AcOH                               | kwasy octowe;                           | t-BuONa            | tert-butanolan sodu;                                         |
| BINAP                              | ,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl; | TEA                | trietyloamina;                                               |
| DCM                                | dichlorometan;                          | TFA                | kwasy trifluorooctowe;                                       |
| DIEA                               | diizopropyletyloamina;                  | THF                | tetrahydrofuran;                                             |
| DMF                                | dimetyloformamid;                       | MW                 | masa cząsteczkowa;                                           |
| DMSO                               | dimetylosulfotlenek;                    | HPLC               | wysokosprawna chromatografia cieczowa;                       |
| Et <sub>2</sub> O                  | eter dietylowy;                         | <sup>1</sup> H NMR | spektroskopia protonowego rezonansu jądrowego;               |
| Hex                                | heksan;                                 | LC-MS              | chromatografia cieczowa; sprzężona ze spektrometrem masowym. |
| MeCN                               | acetonitryl;                            |                    |                                                              |
| MeOH                               | metanol;                                |                    |                                                              |
| Pd/C                               | pallad na węglu aktywowanym;            |                    |                                                              |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibenzylidenoaceton)-dipallad (0); |                    |                                                              |

#### Metody analityczne

Synteza była prowadzona w temperaturze pokojowej, chyba że wskazano inaczej. Rozpuszczalniki organiczne o czystości analitycznej zakupiono w firmach Aldrich lub Chempur i stosowano bez oczyszczania. Reagenty nabyto w firmach Aldrich, Fluorochem, Trimen.

Analizę HPLC prowadzono wykorzystując system Waters Alliance HPLC. Rozdziały chromatograficzne zostały przeprowadzone z wykorzystaniem kolumny monolitycznej Chromolith SpeedROD RP-18 (50 x 4,6 mm). Analizę prowadzono gradientem 3 minutowym od 0% do 100% zawartości rozpuszczalnika B, stosując przepływ 5 ml/min, gdzie A (woda/0,1% TFA), B (acetonitryl/0,1% TFA). Detekcję przeprowadzano przy zastosowaniu detektora PDA (Waters 2998).

Widma protonowego rezonansu magnetycznego (<sup>1</sup>H-NMR) rejestrowano przy 300 MHz, widma węglowego rezonansu magnetycznego (<sup>13</sup>C-NMR) rejestrowano przy 75 MHz używając spektrometru Mercury-200 „Varian”, stosując TMS (0.00 ppm) jako standard wewnętrzny. Jako rozpuszczalnik próbek związków stosowano deuterowany chloroform (CDCl<sub>3</sub>) i dimetylosulfotlenek (DMSO-d<sub>6</sub>); wartości J przedstawiono w jednostkach hertz (Hz). W opisie widm zastosowano następujące skróty dla poszczególnych sygnałów: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

System do analiz UPLC/MS składał się z aparatu Waters ACQUITY® UPLC® (Waters Corporation, Milford, MA, USA) sprzężonego ze spektrometrem masowym Waters TQD, pracującym w trybie

jonizacji elektrosprejem (ESI). Rozdziały chromatograficzne zostały przeprowadzone z wykorzystaniem kolumny Acquity UPLC BEH (bridged ethyl hybrid) C<sub>18</sub> o wymiarach 50 mm x 2,1 i średnicy ziaren 1,7 µm. Kolumna była utrzymywana w temperaturze 40°C i eluowana w gradiencie od 5% do 95% eluentu A w czasie 10 min, przy przepływie 0,3 mL min<sup>-1</sup>. Eluent A: woda/kwas mrówkowy (0,1%, v/v); eluent B: acetonitryl/kwas mrówkowy (0,1%, v/v). Chromatogramy zostały zarejestrowane przy użyciu detektora PDA Waters eλ. Spectra były analizowane w zakresie 200–700 nm z rozdzielczością 1,2 nm i częstością próbkowania 20 pkt/s. Czystość UPLC/MS wszystkich produktów końcowych oraz najważniejszych produktów pośrednich była wyższa niż 97%.

Przykłady robocze – Przygotowanie produktów pośrednich

Produkt pośredni 1: tert-Butylo-(2S)-2-(2-hydroksyetylo)azetydyny-1-karboksylan

Do mieszaniny kwasu 2-[(2S)-1-tert-butoksykarbonyloazetydyn-2-ylo]-octowego (1,0 g, 4,64 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym DCM (15 ml) wkropiono w atmosferze argonu 2,0 M roztwór w THF wodorku glinowo-litowego (3,17 g, 3,50 ml, 7,0 mmol). Całość mieszano w temperaturze 55°C przez 4 godziny. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 20 ml AcOEt, a następnie dodano 3 ml nasyconego NaHCO<sub>3</sub>. Rozpuszczalniki organiczne oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodano DCM i ekstrahowano kolejno wodą i nasyconym roztworem NaCl. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tytułowy związek otrzymano w postaci jasnego oleju po oddestylowaniu DCM (0,63 g, 3,15 mmol, wydajność 68%).

Jasny olej, C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, MW 201,26, masa monoizotopowa 201,13, [M+H]<sup>+</sup> 202,2. UPLC R<sub>t</sub> = 4,32. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.44 (s, 9 H), 1.80-2.00 (m, 2 H), 2.20-2.46 (m, 2 H), 3.60-3.78 (m, 2 H), 3.80-3.93 (m, 2 H), 4.31-4.42 (m, 1 H), 4.61 (br. s., 1 H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 22.56, 28.35, 28.42, 32.28, 59.66, 60.25, 80.13.

Produkt pośredni 2: tert-Butylo-(2S)-2-(2-oksoetylo)azetydyny-1-karboksylan

Kwas 2-jodoksybenzoesowy (IBX, 2,66 g, 9,50 mmol) rozpuszczono w DMSO (20 ml) i mieszano przez 10 min. w temperaturze pokojowej. Następnie dodano porcjami produkt pośredni 1 (0,63 g, 3,15 mmol) rozpuszczony w DMSO (20 ml). Całość mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono Et<sub>2</sub>O (50 ml), schłodzono do 0°C po czym dodano wodę (50 ml). Po rozdzieleniu faz, do fazy nieorganicznej dodano 30 ml nasyconego roztworu NaCl i ekstrahowano AcOEt. Fazy organiczne połączono i przemywano kolejno nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, wodą oraz nasyconym roztworem NaCl, po czym suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po oddestylowaniu rozpuszczalników organicznych pozostałość naniesiono na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żelalem krzemionkowym (70-230 mesh) i eluowano mieszaniną AcOEt/Hex = 30/70 (v/v), uzyskując produkt 2 w postaci jasnego oleju (0,38 g, 1,90 mmol, wydajność 64%).

Jasny olej, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, MW 199,24, masa monoizotopowa 199,12, [M+H]<sup>+</sup> 200,2. UPLC R<sub>t</sub> = 4,49. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.45 (s, 9 H), 2.47-2.61 (m, 4 H), 3.30-3.36 (m, 2 H), 3.92-4.02 (m, 1 H), 9.52 (d, 1 H, J = 7.82).

Produkt pośredni 3: tert-Butylo-(2S)-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny-1-karboksylan

Do mieszaniny kwasu 2-[(2S)-1-tert-butoksykarbonylopirolidyn-2-ylo]-octowego (2,0 g, 8,7 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym DCM (20 ml) wkropiono w atmosferze argonu 2,0 M roztwór w THF wodorku glinowo-litowego (6,55 g, 7,23 ml, 13,05 mmol). Całość mieszano w temperaturze 55°C przez 4 godziny. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 20 ml AcOEt, a następnie dodano 4 ml nasyconego NaHCO<sub>3</sub>. Rozpuszczalniki organiczne oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodano DCM i ekstrahowano kolejno wodą i nasyconym roztworem NaCl. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tytułowy związek otrzymano w postaci jasnego oleju po oddestylowaniu DCM (1,72 g, 8,0 mmol, wydajność 91,9%). Jasny olej, C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, MW 215,29, masa monoizotopowa 215,15, [M+H]<sup>+</sup> 216,2. UPLC R<sub>t</sub> = 4,67. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.40-1.46 (m, 9 H), 1.48-1.64 (m, 7 H), 1.75-1.96 (m, 1 H), 2.20-2.49 (m, 1 H), 3.58-3.71 (m, 1 H), 3.77-3.96 (m, 1 H), 4.29-4.44 (m, 1 H).

Produkt pośredni 4: tert-Butylo-(2S)-2-(2-oksoetylo)pirolidyny-1-karboksylan

Kwas 2-jodoksybenzoesowy (IBX, 6,72 g, 24 mmol) rozpuszczono w DMSO (50 ml) i mieszano przez 10 min. w temperaturze pokojowej. Następnie dodano porcjami produkt pośredni 3 (1,72 g, 8,0 mmol) rozpuszczony w DMSO (50 ml). Całość mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono Et<sub>2</sub>O (100 ml), schłodzono do 0°C po czym dodano wodę (100 ml). Po rozdzieleniu faz, do fazy nieorganicznej dodano 50 ml nasyconego roztworu NaCl i ekstrahowano AcOEt. Fazy organiczne połączono i przemywano kolejno nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>,

wodą oraz nasyconym roztworem NaCl, po czym suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po oddestylowaniu rozpuszczalników organicznych pozostałość naniesiono na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żelalem krzemionkowym (70-230 mesh) i eluowano mieszaniną AcOEt/Hex = 30/70 (v/v), uzyskując produkt 4 w postaci jasnego oleju (1,12 g, 5,24 mmol, wydajność 65,5%).

Jasny olej, C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, MW 213,27, masa monoizotopowa 213,13, [M+H]<sup>+</sup> 214,1. UPLC R<sub>t</sub> = 5,24. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.27-1.45 (m, 9 H), 1.51-1.66 (m, 1 H), 1.68-1.87 (m, 2 H), 1.93-2.16 (m, 1 H), 2.19-2.50 (m, 1 H), 2.65-2.94 (m, 1 H), 3.13-3.42 (m, 2 H), 4.02-4.26 (m, 1 H), 9.71 (t, 1 H, J = 2.12). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 22.90, 23.61, 28.39, 31.11, 46.46, 52.29, 53.90, 79.67, 128.78, 130.90.

Produkt pośredni 5: tert-Butylo-(2R)-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny-1-karboksylan

Do mieszaniny kwasu 2-[(2R)-1-tert-butoksykarbonylopirolidyn-2-yl]-octowego (2,0 g, 8,7 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym DCM (20 ml) wkroplono w atmosferze argonu 2,0 M roztwór w THF wodorku glinowo-litowego (6,55 g, 7,23 mmol, 13,05 mmol). Całość mieszano w temperaturze 55°C przez 4 godziny. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 20 ml AcOEt, a następnie dodano 4 ml nasyconego NaHCO<sub>3</sub>. Rozpuszczalniki organiczne oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodano DCM i ekstrahowano kolejno wodą i nasyconym roztworem NaCl. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tytułowy związek otrzymano w postaci jasnego oleju po oddestylowaniu DCM (1,68 g, 7,8 mmol, wydajność 90%).

Jasny olej, C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, MW 215,29, masa monoizotopowa 215,15, [M+H]<sup>+</sup> 216,2. UPLC R<sub>t</sub> = 4,69. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.41-1.45 (m, 9 H), 1.48-1.64 (m, 7 H), 1.75-1.96 (m, 1 H), 2.20-2.49 (m, 1 H), 3.58-3.71 (m, 1 H), 3.77-3.96 (m, 1 H), 4.29-4.44 (m, 1 H).

Produkt pośredni 6: tert-Butylo-(2R)-2-(2-oksoetylo)pirolidyny-1-karboksylan

Kwas 2-jodoksybenzoesowy (IBX, 6,72 g, 24 mmol) rozpuszczono w DMSO (50 ml) i mieszano przez 10 min. w temperaturze pokojowej. Następnie dodano porcjami produkt pośredni 5 (1,68 g, 7,8 mmol) rozpuszczony w DMSO (50 ml). Całość mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono Et<sub>2</sub>O (100 ml), schłodzono do 0°C po czym dodano wodę (100 ml). Po rozdzieleniu faz, do fazy nieorganicznej dodano 50 ml nasyconego roztworu NaCl i ekstrahowano AcOEt. Fazy organiczne połączono i przemywano kolejno nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, wodą oraz nasyconym roztworem NaCl, po czym suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po oddestylowaniu rozpuszczalników organicznych pozostałość naniesiono na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żelalem krzemionkowym (70-230 mesh) i eluowano mieszaniną AcOEt/Hex = 30/70 (v/v), uzyskując produkt 6 w postaci jasnego oleju (1,13 g, 5,30 mmol, wydajność 68%).

Jasny olej, C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, MW 213,27, masa monoizotopowa 213,13, [M+H]<sup>+</sup> 214,2. UPLC R<sub>t</sub> = 5,24. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.25-1.46 (m, 10 H), 1.52-1.68 (m, 1 H), 1.71-1.89 (m, 2 H), 1.96-2.15 (m, 1 H), 2.21-2.51 (m, 1 H), 2.65-2.95 (m, 1 H), 3.24-3.38 (m, 1 H), 4.02-4.28 (m, 1 H), 9.72 (t, 1 H, J = 2.07). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 28.41, 31.14, 32.06, 38.80, 46.48, 48.87, 49.5, 52.30, 53.91, 76.63, 77.06, 77.48.

Produkt pośredni 7: tert-Butylo-(2S)-2-(2-hydroksyetylo)piperydyny-1-karboksylan

Do mieszaniny kwasu [(2S)-1-(tert-butoksykarbonylo)piperydyn-2-yl]-octowego (2,0 g, 8,2 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym DCM (20 ml) wkroplono w atmosferze argonu 2,0 M roztwór w THF wodorku glinowo-litowego (5,57 g, 6,15 mmol, 12,3 mmol). Całość mieszano w temperaturze 55°C przez 4 godziny. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 20 ml AcOEt, a następnie dodano 4 ml nasyconego NaHCO<sub>3</sub>. Rozpuszczalniki organiczne oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodano DCM i ekstrahowano kolejno wodą i nasyconym roztworem NaCl. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tytułowy związek otrzymano w postaci jasnego oleju po oddestylowaniu DCM (1,75 g, 7,63 mmol, wydajność 93%).

Jasny olej, C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, MW 229,31, masa monoizotopowa 229,16, [M+H]<sup>+</sup> 230,2. UPLC R<sub>t</sub> = 5,45. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.31-1.46 (m, 11 H), 1.48-1.63 (m, 7H), 1.69-1.91 (m, 1 H), 2.19-2.49 (m, 1 H), 3.57-3.70 (m, 1 H), 3.77-3.97 (m, 1 H), 4.29-4.42 (m, 1 H).

Produkt pośredni 8: tert-Butylo-(2S)-2-(2-oksoetylo)piperydyny-1-karboksylan

Kwas 2-jodoksybenzoesowy (IBX, 6,41 g, 22,9 mmol) rozpuszczono w DMSO (50 ml) i mieszano przez 10 min. w temperaturze pokojowej. Następnie dodano porcjami produkt pośredni 7 (1,75 g, 7,63 mmol) rozpuszczony w DMSO (50 ml). Całość mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono Et<sub>2</sub>O (100 ml), schłodzono do 0°C po czym dodano wodę

(100 ml). Po rozdzielaniu faz, do fazy nieorganicznej dodano 50 ml solanki i ekstrahowano AcOEt. Fazy organiczne połączono i przemywano kolejno nasyconym roztworem  $\text{NaHCO}_3$ , wodą oraz nasyconym roztworem  $\text{NaCl}$ , po czym suszono nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po oddestylowaniu rozpuszczalników organicznych pozostałość naniesiono na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żel krzemionkowym (70-230 mesh) i eluowano mieszaniną AcOEt/Hex = 30/70 (v/v), uzyskując produkt 8 w postaci jasnego oleju (1,04 g, 4,58 mmol, 64%).

Jasny olej,  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ , MW 227,30, Masa monoizotopowa 228,16,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  228,2. UPLC  $R_t$  = 5,87.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16-1.48 (m, 11 H), 1.69-1.93 (m, 3 H), 1.96-2.18 (m, 1 H), 2.25-2.52 (m, 1 H), 2.70-3.04 (m, 1 H), 3.22-3.44 (m, 2 H), 4.01-4.29 (m, 1 H), 9.75 (t, 1 H,  $J$  = 2.13).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 22.94, 24.81, 28.43, 31.26, 39.19, 52.31, 53.88, 61.61, 79.86, 128.81, 130.92.

Produkt pośredni 9: tert-Butylo-(2S)-2-(2-hydroksyetylo)azepanu-1-karboksylan

Do mieszaniny kwasu [(2S)-1-tert-butoksykarbonyloazepan-2-yl]-octowego (2,0 g, 7,8 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym DCM (20 ml) wkropiono w atmosferze argonu 2,0 M roztwór w THF wodorku glinowo-litowego (5,32 g, 6,02 ml, 11,74 mmol). Całość mieszano w temperaturze 55°C przez 4 godziny. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 20 ml AcOEt, a następnie dodano 4 ml nasyconego  $\text{NaHCO}_3$ . Rozpuszczalniki organiczne oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodano DCM i ekstrahowano kolejno wodą i nasyconym roztworem  $\text{NaCl}$ . Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tytułowy związek otrzymano w postaci jasnego oleju po oddestylowaniu DCM (1,88 g, 7,73 mmol, wydajność 99%).

Jasny olej,  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ , MW 243,34, masa monoizotopowa 243,18,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  244,3. UPLC  $R_t$  = 5,64.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.28-1.46 (m, 13 H), 1.48-1.64 (m, 7 H), 1.68-1.89 (m, 1 H), 2.15-2.45 (m, 1 H), 3.51-3.68 (m, 1 H), 3.75-3.94 (m, 1 H), 4.20-4.38 (m, 1 H).

Produkt pośredni 10: tert-Butylo-(2S)-2-(2-oksoetylo)azepanu-1-karboksylan

Kwas 2-jodoksybenzoesowy (IBX, 6,49 g, 23,2 mmol) rozpuszczono w DMSO (50 ml) i mieszano przez 10 min. w temperaturze pokojowej. Następnie dodano porcjami produkt pośredni 9 (1,88 g, 7,73 mmol) rozpuszczony w DMSO (50 ml). Całość mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml), schłodzono do 0°C po czym dodano wodę (100 ml). Po rozdzielaniu faz, do fazy nieorganicznej dodano 50 ml nasyconego roztworu  $\text{NaCl}$  i ekstrahowano AcOEt. Fazy organiczne połączono i przemywano kolejno nasyconym roztworem  $\text{NaHCO}_3$ , wodą oraz nasyconym roztworem  $\text{NaCl}$ , po czym suszono nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po oddestylowaniu rozpuszczalników organicznych pozostałość naniesiono na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żel krzemionkowym (70-230 mesh) i eluowano mieszaniną AcOEt/Hex = 30/70 (v/v), uzyskując produkt 10 w postaci jasnego oleju (1,37 g, 5,68 mmol, wydajność 73%).

Jasny olej,  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ , MW 241,33, masa monoizotopowa 241,17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  242,3. UPLC  $R_t$  = 5,91.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16-1.52 (m, 13 H), 1.68-1.92 (m, 3 H), 1.96-2.10 (m, 1 H), 2.21-2.48 (m, 1 H), 2.68-3.01 (m, 1 H), 3.18-3.42 (m, 2 H), 4.01-4.22 (m, 1 H), 9.71 (t, 1 H,  $J$  = 2.10).

Produkt pośredni 11: 1-[2-[(2S)-Azetydyn-2-yl]etylo]-4-(benzotiofen-4-yl)piperazyna

Do mieszaniny produktu pośredniego 2 (0,27 g, 2,3 mmol) i 1-(benzotiofeno-4-yl)piperazyny (0,75 g, 3,45 mmol) w suchym THF (15 ml) dodano triacetoksybromowodorku sodu (0,97 g, 4,6 mmol) oraz 0,5 ml bezwodnego AcOH. Całość mieszano przez 4 godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodano nasycony roztwór  $\text{NaHCO}_3$ . Warstwę wodną ekstrahowano trzykrotnie AcOEt, a następnie prze-myto kolejno wodą i nasyconym roztworem  $\text{NaCl}$ . Fazę organiczną suszono nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Mieszaninę zagęszczono, a pozostałość naniesiono na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żel krzemionkowym (70-230 mesh) i eluowano mieszaniną DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując pochodną Boc produkt 11 w postaci jasnego oleju (0,70 g, 1,74 mmol, wydajność 76%).

Pochodna Boc: Jasny olej,  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , MW 401,56, masa monoizotopowa 401,21,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  UPLC  $R_t$  = 5,39.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.40-1.53 (m, 11 H), 1.81-1.98 (m, 1 H), 2.03-2.09 (m, 2 H), 2.22-2.40 (m, 1 H), 3.18-3.31 (m, 8 H), 3.76-3.92 (m, 2 H), 4.20-4.33 (m, 1 H), 6.91 (dd, 1 H,  $J$  = 7.66, 0.71), 7.28 (t, 2 H,  $J$  = 7.87), 7.34-7.43 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H,  $J$  = 8.08).

Produkt pośredni 11 w postaci soli TFA: otrzymano w wyniku usunięcia grupy protekcyjnej Boc w środowisku kwasu trifluorooctowego. Postać: Brązowy olej,  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$ , MW 301,45, Masa monoizotopowa 301,16,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  302,30. UPLC  $R_t$  = 2,68.

Produkt pośredni 12: 3-[4-[2-[(2S)-Azetydyn-2-yl]etylo]piperazyn-1-yl]-1,2-benzotiazol

Związek 12 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 2 oraz 3-(piperazyn-1-ylo)-1,3-benzotiazol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 62%. Boc-pochodną 12 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 12 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{21}H_{30}N_4O_2S$ , MW 402,55, masa monoizotopowa 402,20,  $[M+H]^+$  403,4. UPLC  $R_t$  = 5,03.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.42-1.52 (m, 11 H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 2.04-2.09 (m, 2 H), 2.23-2.39 (m, 1 H), 3.18-3.30 (m, 8 H), 3.75-3.90 (m, 2 H), 4.19-4.33 (m, 1 H), 7.31-7.39 (m, 1 H), 7.43-7.46 (m, 1 H), 7.68-7.77 (m, 2 H).

Produkt pośredni 12 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{16}H_{22}N_4S$ , MW 302,43, masa monoizotopowa 302,16,  $[M+H]^+$  303,3. UPLC  $R_t$  = 2,35.

Produkt pośredni 13: 3-[1-[2-[(2S)-Azetydyn-2-ylo]etylo]-3,6-dihydro-2H-pirolidyn-4-ylo]-5-chloro-1H-indol

Związek 13 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 2 oraz 3,6-dihydro-2H-pirolidyn-4-ylo-5-chloro-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/10 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 64%. Boc-pochodną 13 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 13 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{23}H_{30}ClN_3O_2$ , MW 415,96, masa monoizotopowa 415,20,  $[M+H]^+$  UPLC  $R_t$  = 5,40.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.40-1.52 (m, 11 H), 1.62-1.74 (m, 2 H), 1.78-1.93 (m, 2 H), 1.97-2.04 (m, 2 H), 2.13-2.27 (m, 2 H), 2.49-2.61 (m, 2 H), 2.80-2.92 (m, 2 H), 3.34-3.41 (m, 1 H), 6.01-6.05 (m, 1 H), 7.17 (d, 1 H,  $J$  = 8.72), 7.26-7.39 (m, 2 H), 7.63-7.85 (m, 1 H), 10.41 (br. s. 1 H).

Produkt pośredni 13 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{22}ClN_3$ , MW 315,84, masa monoizotopowa 315,15,  $[M+H]^+$  316,3. UPLC  $R_t$  = 2,94.

Produkt pośredni 14: 4-[4-[2-[(2S)-Pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyn-1-ylo]-1H-indol

Związek 14 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 4-(piperazyn-1-ylo)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/10 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 76%. Boc-pochodną 14 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 14 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Żółty stały,  $C_{23}H_{34}N_4O_2$ , MW 398,54, masa monoizotopowa 398,26,  $[M+H]^+$  UPLC  $R_t$  = 4,90.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.48 (s, 9 H), 1.64-2.30 (m, 6 H), 3.63-3.03 (m, 6 H), 3.25-3.57 (m, 6 H), 3.74-3.91 (m, 1 H), 6.35-6.65 (m, 2 H), 7.02-7.23 (m, 3 H), 9.10 (br. s., 1 H).

Produkt pośredni 14 w postaci soli TFA: Brązowy olej  $C_{18}H_{26}N_4$ , MW 298,42, masa, monoizotopowa 298,21,  $[M+H]^+$  299,4. UPLC  $R_t$  = 1,35.

Produkt pośredni 15: 1-(Benzotiofen-4-ylo)-4-[2-[(2S)-pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyna

Związek 15 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 1-(benzotiofen-4-ylo)-piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 76%. Boc-pochodną 15 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 15 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{23}H_{33}N_3O_2S$ , MW 415,59, masa monoizotopowa 415,22,  $[M+H]^+$  UPLC  $R_t$  = 5,70.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.40-1.55 (m, 10 H), 1.64-1.76 (m, 1 H), 1.78-2.06 (m, 8 H), 2.08-2.29 (m, 1 H), 3.20-3.43 (m, 7 H), 3.77-3.88 (m, 1 H), 6.91 (d, 1 H,  $J$  = 7.60), 7.22-7.36 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H,  $J$  = 5.39), 7.59 (d, 1 H,  $J$  = 8.05).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.50, 28.51, 29.44, 30.39, 46.62, 49.68, 52.55, 55.00, 79.53, 112.93, 118.21, 121.03, 125.02, 125.85, 133.96, 141.23, 162.46, 162.91, 174.97. Produkt pośredni 15 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{25}N_3S$ , MW 315,47, masa monoizotopowa 315,7,  $[M+H]^+$  316,3. UPLC  $R_t$  = 2,77.

Produkt pośredni 16: 3-[4-[2-[(2S)-Pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyn-1-ylo]-1,2-benzoksazol

Związek 16 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 3-(piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/5 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 80%. Boc-pochodną 16 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 16 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{22}H_{32}N_4O_{34}$ , MW 400,51, masa monoizotopowa 400,25,  $[M+H]^+$  401,4. UPLC  $R_t$  = 4,77.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.39-1.56 (m, 11 H), 1.61-1.73 (m, 1 H), 1.74-2.28 (m, 3 H), 2.36-2.53 (m, 2 H), 2.59-2.82 (m, 4 H), 3.24-3.46 (m, 2 H), 3.51-3.65 (m, 4 H), 3.72-3.91 (m, 1 H), 7.20 (ddd, 1 H,  $J$  = 8.02, 6.58, 1.39), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.67 (d, 1 H,  $J$  = 8.07).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.50, 28.59, 48.07, 52.43, 54.24, 55.57, 55.72, 110.42, 116.15, 122.13, 122.15, 122.25, 129.46, 154.57, 161.18, 163.95, 163.97. Produkt pośredni 16 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{17}H_{24}N_4O$ , MW 300,40, masa monoizotopowa 300,19,  $[M+H]^+$  301,4. UPLC  $R_t$  = 1,99.

Produkt pośredni 17: 3-[4-[2-[(2S)-Pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyn-1-ylo]-1,2-benzotiazol

Związek 17 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 3-(piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/5 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 88%. Boc-pochodną 17 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 17 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{22}H_{32}N_4O_2S$ , MW 416,58, masa monoizotopowa 416,22,  $[M+H]^+$  417,3. UPLC  $R_t$  = 5,27.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.40-1.50 (m, 11 H), 1.56-1.75 (m, 2 H), 1.75-2.05 (m, 6 H), 2.06-2.24 (m, 1 H), 2.69-3.03 (m, 3 H), 3.24-3.47 (m, 2 H), 3.60-3.81 (m, 3 H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 7.46 (ddd, 1 H,  $J$  = 8.09, 7.02, 1.04), 7.77-7.90 (m, 2 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.60, 28.55, 46.51, 48.43, 49.04, 51.91, 52.26, 55.39, 120.6, 123.65, 124.06, 127.66, 152.78, 175.10.

Produkt pośredni 17 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{17}H_{24}N_4S$ , MW 316,46, masa monoizotopowa 316,12,  $[M+H]^+$  317,3. UPLC  $R_t$  = 2,27.

Produkt pośredni 18: 7-[4-[2-[(2S)-Pirrolidyn-2-ylo]etylo]piperazyn-1-ylo]-3H-1,3-benzoksazol-2-on

Związek 18 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 7-(piperazyn-1-ylo)-3H-1,3-benzoksazol-2-on. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/10 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 62%. Boc-pochodną 18 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 18 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{22}H_{32}N_4O_4$ , MW 416,51, masa monoizotopowa 416,24,  $[M+H]^+$  UPLC  $R_t$  = 4,29.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.20-1.53 (m, 10 H), 1.61-1.75 (m, 1 H), 1.76-2.34 (m, 4 H), 2.67-3.23 (m, 6 H), 3.24-3.37 (m, 2 H), 3.39-3.60 (m, 4 H), 3.69-3.91 (m, 1 H), 6.56 (d, 1 H,  $J$  = 8.37), 6.65-6.76 (m, 1 H), 7.01 (t, 1 H,  $J$  = 8.09), 9.01 (m, br.s., 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.44, 23.66, 28.48, 28.53, 46.81, 52.04, 79.70, 110.50, 124.65, 130.70, 134.17, 155.01, 175.87.

Produkt pośredni 18 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{17}H_{24}N_4O_2$ , MW 316,39, Masa monoizotopowa 316,19,  $[M+H]^+$  317,3. UPLC  $R_t$  = 1,22.

Produkt pośredni 19: 8-[4-[2-[(2S)-Pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyn-1-ylo]-4H-1,4-benzoksazyn-3-on

Związek 19 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 8-(piperazyn-1-ylo)-4H-1,4-benzoksazyn-3-on. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/15 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 65%. Boc-pochodną 19 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 19 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{23}H_{34}N_4O_4$ , MW 430,54, masa monoizotopowa 430,26,  $[M+H]^+$  431,4. UPLC  $R_t$  = 4,01.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.22-1.53 (m, 10 H), 1.62-1.75 (m, 1 H), 1.76-2.33 (m, 4 H), 2.65-3.24 (m, 6 H), 3.26-3.37 (m, 2 H), 3.38-3.61 (m, 4 H), 3.69-3.92 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 6.55 (d, 1 H,  $J$  = 8.30), 6.63-6.74 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H,  $J$  = 8.10), 9.03 (br.s., 1 H).

Produkt pośredni 19 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{26}N_4O_2$ , MW 330,42, Masa monoizotopowa 330,20,  $[M+H]^+$  331,3. UPLC  $R_t$  = 1,03.

Produkt pośredni 20: 1-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxan-5-ylo)-4-[2-[(2S)-pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyna

Związek 20 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-5-ylo)piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 79%. Boc-pochodną 20 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluoroctowym otrzymując związek 20 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{23}H_{35}N_3O_4$ , MW 417,54, masa monoizotopowa 417,26,  $[M+H]^+$  418,4. UPLC  $R_t$  = 4,81.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.46 (s, 9 H), 1.55-1.74 (m, 1 H), 1.76-2.06 (m, 6 H), 2.07-2.31 (m, 1 H), 2.49-3.45 (m, 10 H), 3.70-3.87 (m, 1 H), 4.21-4.27 (m, 2 H), 4.29-4.34 (m, 2 H), 6.52 (dd, 1 H,  $J$  = 8.00, 1.41), 6.60 (dd, 1 H,  $J$  = 8.24, 1.50), 6.72-6.81 (m, 1 H).

Produkt pośredni 20 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{27}N_3O_2$ , MW 317,42, masa monoizotopowa 317,21,  $[M+H]^+$  318,3. UPLC  $R_t$  = 1,73.

Produkt pośredni 21: 1-[6-Butylo-4-(2-tiofenylo)-2-pirydylo]-4-[2-[(2S)-pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyna

Związek 21 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 1-[6-butylo-4-(2-tiofenylo)-2-pirydylo]piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 79%. Boc-pochodną 21 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluoroctowym otrzymując związek 21 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{28}H_{42}N_4O_2S$ , MW 498,72, masa monoizotopowa 498,30,  $[M+H]^+$  499,4. UPLC  $R_t$  = 5,89.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.89-0.99 (m, 3 H), 1.34-1.46 (m, 13 H), 1.62-1.75 (m, 6 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.59-2.70 (m, 4 H), 3.36-3.45 (m, 4 H), 3.51-3.61 (m, 4 H), 4.02-4.08 (m, 1 H), 6.61-6.74 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H,  $J$  = 2.13), 7.71-7.77 (m, 1 H), 8.84 (dd, 1 H,  $J$  = 8.60, 0.66).

Produkt pośredni 21 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{23}H_{34}N_4S$ , MW 398,60, masa monoizotopowa 398,25,  $[M+H]^+$  399,2. UPLC  $R_t$  = 2,37.

Produkt pośredni 22: 1-[6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)-2-pirydylo]-4-[2-[(2S)-pirolidyn-2-ylo]etylo]piperazyna

Związek 22 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 1-[6-butylo-4-(4-fluorofenylo)-2-pirydylo]piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/5 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 77%. Boc-pochodną 22 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluoroctowym otrzymując związek 22 w postaci soli TFA. Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{30}H_{43}FN_4O_2$ , MW 510,68, masa monoizotopowa 510,3,  $[M+H]^+$ . UPLC  $R_t$  = 7,36.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.92-0.96 (m, 3 H), 1.33-1.46 (m, 13 H), 1.67-2.06 (m, 8 H), 2.66-2.71 (m, 3 H), 2.88-3.13 (m, 5 H), 3.76-4.03 (m, 5 H), 6.57 (d, 1 H,  $J$  = 1.03), 6.72 (s, 1 H), 7.05-7.19 (m, 2 H), 7.47-7.61 (m, 2 H).

Produkt pośredni 22 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{25}H_{35}FN_4$ , MW 410,57, masa monoizotopowa 410,28,  $[M+H]^+$  411,4. UPLC  $R_t$  = 4,46.

Produkt pośredni 23: 6-Fluoro-3-[1-[2-[(2S)-pirolidyn-2-ylo]etylo]-3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-ylo]-1H-indol

Związek 23 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 6-fluoro-3-(3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-ylo)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 73%. Boc-pochodną 23 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluoroctowym otrzymując związek 23 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Żółty stały,  $C_{24}H_{32}FN_3O_2$ , MW 413,53, masa monoizotopowa 413,25  $[M+H]^+$  414,3. UPLC  $R_t$  = 5,40.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.32-1.46 (m, 11 H), 1.63-1.74 (m, 1 H), 1.75-2.01 (m, 8 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 3.24-3.33 (m, 2 H), 3.68-3.84 (m, 2 H), 5.88-6.02, (m, 1 H), 6.79 (td, 1 H,  $J$  = 9.10, 1.66), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.54 (dd, 1 H,  $J$  = 8.30, 5.31), 10.41 (br. s. 1 H).

Produkt pośredni 23 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{19}H_{24}FN_3$ , MW 313,41, masa monoizotopowa 313,19,  $[M+H]^+$  314,4. UPLC  $R_t$  = 2,35.

Produkt pośredni 24: 5-Chloro-3-[1-[2-[(2S)-pirolidyn-2-yl]etylo]-3,6-dihydro-2H-pyridyn-4-yl]-1H-indol

Związek 24 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 5-chloro-3-(3,6-dihydro-2H-pyridyn-4-yl)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/10 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 67%. Boc-pochodną 24 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 24 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Żółty stały  $C_{24}H_{32}ClN_3O_2$ , MW 429,98, masa monoizotopowa 429,22,  $[M+H]^+$  430,4. UPLC  $R_t$  = 5,71.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.40-1.56 (m, 13 H), 1.62-1.79 (m, 2 H), 1.81-1.94 (m, 2 H), 1.95-2.09 (m, 2 H), 2.14-2.28 (m, 2 H), 2.50-2.67 (m, 2 H), 2.87-2.97 (m, 2 H), 3.36 (br. s., 1 H), 6.00-6.05 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H,  $J$  = 8.75), 7.26-7.41 (m, 2 H), 7.67-7.86 (m, 1 H), 10.42 (br. s. 1 H).

Produkt pośredni 24 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{19}H_{24}ClN_3$ , MW 329,87, masa monoizotopowa 329,16,  $[M+H]^+$  330,3. UPLC  $R_t$  = 2,82.

Produkt pośredni 25: 4-[4-[2-[(2R)-Pirolidyn-2-yl]etylo]piperazyn-1-yl]-1H-indol

Związek 25 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 6 oraz 4-(piperazyn-1-yl)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/10 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 75%. Boc-pochodną 25 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 25 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Żółty stały,  $C_{23}H_{34}N_4O_2$ , MW 398,54, masa monoizotopowa 398,26,  $[M+H]^+$  399,4. UPLC  $R_t$  = 4,89.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.48 (s, 9 H), 1.62-2.20 (m, 6 H), 2.62-3.07 (m, 6 H), 3.26-3.51 (m, 6 H), 3.74-3.88 (m, 1 H), 6.35-6.44 (m, 1 H), 6.47-6.56 (m, 1 H), 7.01-7.22 (m, 3 H), 9.12 (br. s., 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.69, 23.71, 28.55, 29.25, 30.33, 46.65, 48.50, 52.30, 55.09, 79.68, 100.15, 106.92, 107.35, 121.16, 122.58, 123.33, 137.03, 175.10.

Produkt pośredni 25 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{26}N_4$ , MW 298,42, masa monoizotopowa 298,21,  $[M+H]^+$  299,4. UPLC  $R_t$  = 1,39.

Produkt pośredni 26: 1-(Benzotiofen-4-yl)-4-[2-[(2R)-pirolidyn-2-yl]etylo]piperazyna

Związek 26 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 6 oraz 1-(benzotiofen-4-yl)piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 75%. Boc-pochodną 26 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 26 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{23}H_{33}N_3O_2S$ , MW 415,59, masa monoizotopowa 415,22,  $[M+H]^+$  416,4. UPLC  $R_t$  = 5,69.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.40-1.51 (m, 10 H), 1.65-1.76 (m, 1 H), 1.77-2.06 (m, 8 H), 2.08-2.29 (m, 1 H), 3.26-3.45 (m, 7 H), 3.79-3.89 (m, 1 H), 6.93 (dd, 1 H,  $J$  = 7.65, 0.69), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.42 (d, 1 H,  $J$  = 5.55), 7.60 (d, 1 H,  $J$  = 8.11).

Produkt pośredni 26 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{25}N_3S$ , MW 315,47, masa monoizotopowa 315,17,  $[M+H]^+$  316,3. UPLC  $R_t$  = 2,77.

Produkt pośredni 27: 3-[4-[2-[(2R)-Pirolidyn-2-yl]etylo]piperazyn-1-yl]-1,2-benzoksazol

Związek 27 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 6 oraz 3-(piperazyn-1-yl)-1,2-benzoksazol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/5 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 85%. Boc-pochodną 27 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 27 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{22}H_{32}N_4O_{34}$ , MW 400,51, masa monoizotopowa 400,25,  $[M+H]^+$  401,4. UPLC  $R_t$  = 4,79.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.38-1.54 (m, 11 H), 1.60-1.73 (m, 1 H), 1.74-2.29 (m, 3 H), 2.35-2.55 (m, 2 H), 2.68 (d, 4 H,  $J$  = 4.21), 3.24-3.47 (m, 2 H), 3.50-3.63 (m, 4 H), 3.71-3.90 (m, 1 H), 7.21 (ddd, 1 H,  $J$  = 8.01, 6.55, 1.37), 7.40-7.49 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H,  $J$  = 8.05).

Produkt pośredni 27 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{17}H_{24}N_4O$ , MW 300,40, masa monoizotopowa 300,19,  $[M+H]^+$  301,3. UPLC  $R_t$  = 2,00.

Produkt pośredni 28: 3-[4-[2-[(2R)-Pirolidyn-2-yl]etylo]piperazyn-1-yl]-1,2-benzotiazol

Związek 28 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 6 oraz 3-(piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/5 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 84%. Boc-pochodną 28 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 28 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{22}H_{32}N_4O_2S$ , MW 416,58, masa monoizotopowa 416,22,  $[M+H]^+$  417,4. UPLC  $R_t$  = 5,23.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.37-1.50 (m, 11 H), 1.53-1.74 (m, 2 H), 1.75-2.06 (m, 6 H), 2.69-3.04 (m, 3 H), 3.20-3.48 (m, 2 H), 3.59-3.80 (m, 3 H), 3.9-3.95 (m, 1 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.45 (ddd, 1 H,  $J$  = 8.04, 7.01, 1.08), 7.77-7.89 (m, 2 H). Produkt pośredni 28 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{17}H_{24}N_4S$ , MW 316,46, masa monoizotopowa 316,12,  $[M+H]^+$  317,3. UPLC  $R_t$  = 2,27.

Produkt pośredni 29: 1-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxan-5-ylo)-4-[2-[(R-pirolidyn-2-ylo)etylo]piperazyna

Związek 29 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 6 oraz 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-5-ylo)piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 78%. Boc-pochodną 29 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 29 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{23}H_{35}N_3O_4$ , MW 417,54, masa monoizotopowa 417,26,  $[M+H]^+$  UPLC  $R_t$  = 4,93.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.45 (s, 9 H), 1.54-1.73 (m, 1 H), 1.75-2.06 (m, 6 H), 2.05-2.30 (m, 1 H), 2.50-3.47 (m, 10 H), 3.70-3.89 (m, 1 H), 4.20-4.27 (m, 2 H), 4.28-4.34 (m, 2 H), 6.52 (dd, 1 H,  $J$  = 8.00, 1.43), 6.61 (dd, 1 H,  $J$  = 8.24, 1.51), 6.73-6.80 (m, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.60, 28.54, 63.94, 64.39, 110.88, 120.78, 136.26, 144.12, 174.95.

Produkt pośredni 29 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{27}N_3O_2$ , MW 317,42, Masa monoizotopowa 317,21,  $[M+H]^+$  317,3. UPLC  $R_t$  = 1,91.

Produkt pośredni 30: 1-[6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)-2-pirydylo]-4-[2-[(2R)-pirolidyn-2-ylo)etylo]piperazyna

Związek 30 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 4 oraz 1-[6-butylo-4-(4-fluorofenylo)-2-pirydylo]piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/5 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 79%. Boc-pochodną 30 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 30 w postaci soli TFA. Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{30}H_{43}FN_4O_2$ , MW 510,68, masa monoizotopowa 510,34,  $[M+H]^+$  511,5. UPLC  $R_t$  = 7,36.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.91-0.96 (m, 3 H), 1.33-1.44 (m, 13 H), 1.66-2.07 (m, 8 H), 2.64-2.72 (m, 3 H), 2.86-3.14 (m, 5 H), 3.74-4.04 (m, 5 H), 6.59 (d, 1 H,  $J$  = 1.05), 6.73 (s, 1 H), 7.05-7.21 (m, 2 H), 7.48-7.62 (m, 2 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 14.00, 21.22, 22.50, 23.65, 28.49, 31.59, 38.01, 43.52, 46.61, 51.85, 54.10, 55.06, 79.48, 102.34, 115.64, 115.92, 128.68, 128.79, 135.72, 149.79, 158.70, 161.48, 161.67, 162.58, 164.77, 175.27.

Produkt pośredni 30 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{25}H_{35}FN_4$ , MW 410,57, masa monoizotopowa 410,28,  $[M+H]^+$  411,4. UPLC  $R_t$  = 4,43.

Produkt pośredni 31: 6-Fluoro-3-[1-[2-[(2R)-pirolidyn-2-ylo)etylo]-3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-ylo]-1H-indol

Związek 31 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 6 oraz 6-fluoro-3-(3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-ylo)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 77%. Boc-pochodną 31 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 31 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{24}H_{32}FN_3O_2$ , MW 413,53, masa monoizotopowa 413,25  $[M+H]^+$  414,4. UPLC  $R_t$  = 5,41.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.32-1.46 (m, 11 H), 1.64-1.74 (m, 1 H), 1.76-2.01 (m, 8 H), 2.70-2.91 (m, 2 H), 3.24-3.34 (m, 2 H), 3.67-3.84 (m, 2 H), 5.8-5.94 (m, 1 H), 6.78 (td, 1 H,  $J$  = 9.11, 1.65), 7.00-7.11 (m, 2 H), 7.54 (dd, 1 H,  $J$  = 8.32, 5.37), 10.38 (br. s. 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 23.51, 24.70, 28.31, 29.39, 30.53, 48.58, 48.87, 49.44, 49.72, 53.53, 54.76, 80.12, 97.79, 98.13, 108.39, 108.71, 120.49, 120.62, 121.07, 130.43, 136.94, 137.10, 157.98, 161.14.

Produkt pośredni 31 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{19}H_{24}FN_3$ , MW 3134,1, masa monoizotopowa 313,19,  $[M+H]^+$  314,4. UPLC  $R_t$  = 2,31.

Produkt pośredni 32: 5-Chloro-3-[1-[2-[(2R)-pirolidyn-2-yl]etylo]-3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-yl]-1H-indol

Związek 32 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 6 oraz 5-chloro-3-(3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-yl)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci żółtej stałej z wydajnością 77%. Boc-pochodną 32 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 32 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Żółty stały,  $C_{24}H_{32}ClN_3O_2$ , MW 429,98, masa monoizotopowa 429,22,  $[M+H]^+$  430,4. UPLC  $R_t$  = 5,68.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.40-1.54 (m, 13 H), 1.62-1.78 (m, 2 H), 1.80-1.93 (m, 2 H), 1.95-2.08 (m, 2 H), 2.15-2.27 (m, 2 H), 2.50-2.66 (m, 2 H), 2.85-2.95 (m, 2 H), 3.36-3.39 (m, 1 H), 6.01-6.06 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H,  $J$  = 8.70), 7.27-7.40 (m, 2 H), 7.64-7.85 (m, 1 H). 10.40 (br. s. 1 H).

Produkt pośredni 32 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{19}H_{24}ClN_3$ , MW 329,87, masa monoizotopowa 329,16,  $[M+H]^+$  330,4. UPLC  $R_t$  = 2,84.

Produkt pośredni 33: 1-(Benzotiofen-4-yl)-4-[2-[(2S)-2-piperydyno]etylo]piperazyna

Związek 33 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 8 oraz 1-(benzotiofen-4-yl)-piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 80%. Boc-pochodną 33 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 33 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej  $C_{24}H_{35}N_3O_2S$ , MW 429,62, masa monoizotopowa 429,24,  $[M+H]^+$  430,4. UPLC  $R_t$  = 5,86.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.21-1.49 (m, 13 H), 1.51-1.84 (m, 7 H), 1.85-2.07 (m, 2 H), 2.10-2.30 (m, 1 H), 2.45-2.87 (m, 2 H), 3.02-3.11 (m, 1 H), 3.2-3.38 (m, 3 H), 4.23-4.34 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H,  $J$  = 7.66, 0.71), 7.23-7.29 (m, 1 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H,  $J$  = 8.08).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 19.03, 21.46, 25.44, 25.54, 28.38, 28.40, 28.48, 28.89, 50.41, 52.90, 55.32, 79.61, 112.71, 117.82, 121.27, 125.00, 125.55, 134.00, 141.19, 155.11, 175.31.

Produkt pośredni 33 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{19}H_{27}N_3S$ , MW 329,50, masa monoizotopowa 329,19,  $[M+H]^+$  330,4. UPLC  $R_t$  = 2,83.

Produkt pośredni 34: 3-[4-[2-[(2S)-2-piperydyno]etylo]piperazyn-1-yl]-1,2-benzotiazol

Związek 34 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 8 oraz 3-(piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/7 (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 89%. Boc-pochodną 34 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 34 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $C_{23}H_{34}N_4O_2S$ , MW 430,60, masa monoizotopowa 430,24,  $[M+H]^+$  431,4. UPLC  $R_t$  = 5,35.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.21-1.49 (m, 13 H), 1.54-1.70 (m, 2 H), 1.73-2.03 (m, 6 H), 2.06-2.21 (m, 1 H), 2.64-2.95 (m, 3 H), 3.20-3.47 (m, 2 H), 3.58-3.78 (m, 3 H), 7.30-7.39 (m, 1 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.68-7.78 (m, 2 H).

Produkt pośredni 34 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $C_{18}H_{20}N_4S$ , MW 330,49, masa monoizotopowa 330,18,  $[M+H]^+$  331,3. UPLC  $R_t$  = 2,34.

Produkt pośredni 35: 6-Fluoro-3-[1-[2-[(2S)-2-piperydyno]etylo]-3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-yl]-1H-indol

Związek 35 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 8 oraz 6-fluoro-3-(3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-yl)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów DCM/MeOH = 90/10 (v/v), uzyskując ją w postaci żółtej stałej z wydajnością 77%. Boc-pochodną 35 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 35 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Żółty stały,  $C_{25}H_{34}FN_3O_2$ , MW 427,55, masa monoizotopowa 427,26,  $[M+H]^+$  428,4. UPLC  $R_t$  = 5,56.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.28-1.50 (m, 11 H), 1.52-1.78 (m, 6 H), 1.95-2.20 (m, 2 H), 2.38-2.62 (m, 4 H), 2.70-2.89 (m, 3 H), 3.18-3.29 (m, 2 H), 4.20-4.34 (m, 1 H), 6.08-

-6.16 (m, 1 H), 6.88 (d, 1 H,  $J = 1.89$ ), 7.03 (dd, 1 H,  $J = 9.49, 2.31$ ), 7.10 (d, 1 H,  $J = 2.28$ ), 7.75 (dd, 1 H,  $J = 8.85, 5.32$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 19.12, 25.60, 27.42, 28.52, 28.86, 50.55, 53.13, 55.71, 79.28, 97.39, 97.73, 108.39, 108.70, 117.80, 121.28, 121.41, 121.61, 121.83, 129.61, 136.74, 136.90, 155.13, 158.17, 161.32.

Produkt pośredni 35 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_3$ , MW 327,44, masa monoizotopowa 327,21,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  328,3. UPLC  $R_t = 2,55$ .

Produkt pośredni 36: 5-Chloro-3-[1-[2-[(2S)-2-piperydyno]etylo]-3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-ylo]-1H-indol

Związek 36 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 8 oraz 5-chloro-3-(3,6-dihydro-2H-pirydyn-4-ylo)-1H-indol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów  $\text{DCM}/\text{MeOH} = 90/7$  (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 75%. Boc-pochodną 36 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 36 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ , MW 444,01, masa monoizotopowa 443,23,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  444,4. UPLC  $R_t = 5,85$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.23-1.48 (m, 13 H), 1.62-1.75 (m, 4 H), 1.79-1.93 (m, 2 H), 1.97-2.07 (m, 2 H), 2.14-2.26 (m, 2 H), 2.48-2.60 (m, 2 H), 2.81-2.92 (m, 2 H), 3.35-3.40 (m, 1 H), 6.01-6.05 (m, 1 H), 7.08-7.13 (m, 1 H), 7.28-7.42 (m, 2 H), 7.63-7.83 (m, 1 H). 10.39 (br. s. 1 H).

Produkt pośredni 36 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$ , MW 343,89, masa monoizotopowa 343,18,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  344,3. UPLC  $R_t = 2,90$ .

Produkt pośredni 37: (2S)-2-[2-[4-(Benzotiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo]etylo]azepan

Związek 37 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 10 oraz 1-(benzotiofen-4-ylo)-piperazynę. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów  $\text{DCM}/\text{MeOH} = 90/7$  (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 83%. Boc-pochodną 37 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 37 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , MW 443,65, masa monoizotopowa 443,26,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  444,3. UPLC  $R_t = 5,91$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19-1.48 (m, 15 H), 1.50-1.82 (m, 7 H), 1.85-2.02 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 2.44-2.83 (m, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 3.22-3.35 (m, 3 H), 4.20-4.31 (m, 1 H), 6.91 (dd, 1 H,  $J = 7.60, 0.70$ ), 7.22-7.27 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.37-7.45 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H,  $J = 8.03$ ).

Produkt pośredni 37 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $\text{C}_{10}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$ , MW 343,53, masa monoizotopowa 343,21,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  344,3. UPLC  $R_t = 2,80$ .

Produkt pośredni 38: 3-[4-[2-[(2S)-Azepan-2-ylo]etylo]piperazyn-1-ylo]-1,2-benzotiazol

Związek 38 otrzymano za pomocą procedury analogicznej jak w przypadku 11, stosując jako substraty związek 10 oraz 3-(piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol. Pochodną Boc oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70-230 mesh) w mieszaninie eluentów  $\text{DCM}/\text{MeOH} = 90/7$  (v/v), uzyskując ją w postaci jasnego oleju z wydajnością 85%. Boc-pochodną 38 poddano następnie deprotekcji działając kwasem trifluorooctowym otrzymując związek 38 w postaci soli TFA.

Pochodna Boc: Jasny olej,  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , MW 444,63, masa monoizotopowa 444,25,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,3. UPLC  $R_t = 5,42$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.20-1.49 (m, 15 H), 1.53-1.69 (m, 2 H), 1.72-2.01 (m, 6 H), 2.06-2.20 (m, 1 H), 2.63-2.91 (m, 3 H), 3.20-3.45 (m, 2 H), 3.55-3.73 (m, 3 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.66-7.75 (m, 2 H).

Produkt pośredni 38 w postaci soli TFA: Brązowy olej,  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}$ , MW 344,52, masa monoizotopowa 344,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$  345,3. UPLC  $R_t = 2,25$ .

Ogólna metoda syntezy chlorków azynosulfonowych.

Chlorki azynosulfonowe otrzymano z odpowiednich halogenopochodnych chinoliny lub izochinoliny poprzez ich S-metylowe analogi uzyskane w reakcji z nadmiarem metanotiolanu sodu w środowisku wrzącego DMF. W kolejnym etapie w wyniku S-demetylacji otrzymano właściwe azynotiolany, które poddane oksydacywnemu chlorowaniu utworzyły żądane chlorki chinolino- lub izochinolino-sulfonowe (Maślankiewicz et al. 2007).

Produkt pośredni 39: Chlorek 2-chinolinosulfonowy

Stały i nietrwwały w temperaturze pokojowej.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79-7.83 (ddd,  $J = 8.8, 7.0, 0.9$ , 1H, H-6), 7.92-7.96 (ddd,  $J = 8.8, 7.0, 1.2$ , 1H, H-7), 7.99-8.01 (d,  $J = 8.4$ , 1H, H-3), 8.14-8.16 (dd,  $J = 8.8, 0.9$ , 1H, H-5), 8.32-8.34 (dd,  $J = 8.8, 1.2$ , 1H, H-8), 8.52-8.54 (d,  $J = 8.4$ , 1H, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 117.0 (III°), 128.2 (III°), 130.1 (C4a), 130.8 (2 x III°), 132.5 (III°), 140.2 (III°), 139.0 (C4), 147.3 (C8a), 158.1 (C2). Opisany przez Maślankiewicz et al. 2007

Produkt pośredni 40: Chlorek 4-chinolinosulfonowy

Izolowany jedynie w formie roztworu w DCM lub chloroformie, niestabilny w temperaturze pokojowej  $10^\circ\text{C}$  w czasie 1 h.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.00-8.04 (dd,  $J = 8.8, 7.6$ , 1H, H-6), 8.08-8.09 (d,  $J = 6.0$ , 1H, H-3), 8.14-8.18 (dd,  $J = 8.4, 7.6$ , 1H, H-7), 8.47-8.49 (d,  $J = 8.4$ , 1H, H-8), 8.91-8.93 (d,  $J = 8.8$ , 1H, H-5), 9.15-9.16 (d,  $J = 6.0$ , 1H, H-2).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 122.3 (C3), 122.9 (C6), 125.5 (C5), 127.5 (C4a), 131.6 (C7), 136.0 (C8), 139.0 (C4), 143.13 (C8a), 153.5 (C2). Opisany przez Maślankiewicz et al. 2007.

Związki stanowiące przykładowe realizacje wynalazku

Ogólna metoda syntezy pochodnych azynosulfonamidowych (przykłady 1–93)

Do mieszaniny odpowiedniej aminy drugorzędowej (wybranej spośród produktów pośrednich 11-38; 1.2 mmol) w 6 ml DCM dodano TEA (2.4 mmol) i schłodzono na łaźni lodowej do  $0^\circ\text{C}$ , po czym dodano właściwy chlorek azynosulfonowy (1.3 mmol) w dwóch porcjach. Reakcję kontynuowano mieszając w temperaturze pokojowej przez 2–6 godzin. Po tym czasie DCM oddestylowano, a związki oczyszczono wykorzystując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (70–230 mesh).

Przykład 1: (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ , MW 493,64, masa monoizotopowa 493,16,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  494,4. UPLC  $R_t = 4,82$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.26-1.40 (m, 2 H), 1.83-1.94 (m, 1 H), 2.00-2.09 (m, 2 H), 2.12-2.21 (m, 1 H), 2.67-2.69 (m, 4 H), 3.56-3.67 (m, 6 H), 3.87 (q,  $J = 8.75$ , 1 H), 7.39 (ddd,  $J = 8.12, 7.04, 0.98$ , 1 H), 7.50 (ddd,  $J = 8.08, 7.03, 1.03$ , 1 H), 7.62 (dd,  $J = 8.78, 4.18$ , 1 H), 7.82-7.87 (m, 2 H), 7.90 (d,  $J = 8.17$ , 1 H), 8.31-8.43 (m, 2 H), 9.05 (dd,  $J = 4.18, 1.64$ , 1H), 9.17-9.20 (m, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 25.22, 27.43, 27.93, 30.34, 34.37, 40.46, 51.31, 53.26, 53.67, 55.57, 120.61, 122.65, 123.79, 123.99, 127.61, 127.67, 130.73, 133.76, 136.21, 151.28.

Przykład 2: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ , MW 493,64, masa monoizotopowa 493,16,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  494,4. UPLC  $R_t = 4,78$ .

Przykład 3: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Przykład 4: (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty olej,  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , MW 492,66, masa monoizotopowa 492,17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  493,4. UPLC  $R_t = 4,87$ .

Przykład 5: (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Żółty olej,  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , MW 492,66, masa monoizotopowa 492,17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  493,4. UPLC  $R_t = 5,04$ .

Przykład 6: (S)-3-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1-(2H)-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo-sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ , MW 507,05, masa monoizotopowa 506,15,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  UPLC  $R_t = 4,98$ .

Przykład 7: (S)-3-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1-(2H)-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo-sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ , MW 507,05, masa monoizotopowa 506,15,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  507,4. UPLC  $R_t = 5,13$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.61-1.81 (m, 4 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 2.49-2.62 (m, 4 H), 2.64-2.73 (m, 2 H), 3.40-3.48 (m, 2 H), 4.35-4.43 (m, 1 H), 5.97-6.12 (m, 1 H), 7.15 (dd,  $J = 8.66, 1.96$ , 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.32 (dd,  $J = 8.68, 0.37$ , 1 H), 7.71 (d,  $J = 1.66$ , 1 H), 7.75 (ddd,  $J = 8.13, 7.05, 0.95$ , 1 H), 7.91 (ddd,  $J = 8.58, 7.07, 1.37$ , 1 H), 8.05 (d,  $J = 8.02$ , 1 H), 8.54 (d,  $J = 8.66$ , 1 H), 8.66 (br.s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H).

Przykład 8: (S)-3-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S$ , MW 489,63, masa monoizotopowa 489,22,  $[M+H]^+$  490,4. UPLC  $R_t$  = 4,25.

Przykład 9: (S)-4-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S$ , MW 489,63, masa monoizotopowa 489,22,  $[M+H]^+$  490,3. UPLC  $R_t$  = 4,38.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.63-1.76 (m, 6 H), 1.86-1.93 (m, 1 H), 2.38-2.49 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 2.68-2.75 (m, 2 H), 3.26-3.31 (m, 4 H), 3.41-3.47 (m, 2 H), 4.02-4.11 (m, 1 H), 6.51-6.62 (m, 2 H), 7.04-7.18 (m, 3 H), 7.71-7.94 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.86 (d,  $J$  = 8.62, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

Przykład 10: (S)-5-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ylo)piperazyn-1-ylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S$ , MW 489,63, masa monoizotopowa 489,22,  $[M+H]^+$  490,4. UPLC  $R_t$  = 3,89.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.57-1.71 (m, 6 H), 1.82-1.87 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 2 H), 2.53-2.61 (m, 2 H), 2.64-2.70 (m, 2 H), 3.24 (t,  $J$  = 4.10, 4 H), 3.36-3.41 (m, 2 H), 3.94-4.03 (m, 1 H), 6.47-6.61 (m, 2 H), 7.00-7.18 (m, 3 H), 7.68 (dd,  $J$  = 8.08, 7.50, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.40 (dd,  $J$  = 7.39, 1.20, 1 H), 8.64-8.73 (m, 2 H), 9.32 (s, 1 H).

Przykład 11: (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pyrolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $C_{27}H_{30}N_4O_2S$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18,  $[M+H]^+$  507,4. UPLC  $R_t$  = 5,07.

Przykład 12: (S)-3-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pyrolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $C_{27}H_{30}N_4O_2S_2$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18,  $[M+H]^+$  507,3. UPLC  $R_t$  = 5,12.

Przykład 13: (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pyrolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{27}H_{30}N_4O_2S_2$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18,  $[M+H]^+$  507,4. UPLC  $R_t$  = 5,26.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.61-1.73 (m, 4 H), 1.73-1.80 (m, 1 H), 1.86-1.95 (m, 1 H), 2.39-2.50 (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 4 H), 3.20 (t,  $J$  = 4.00, 4 H), 3.47 (dd,  $J$  = 7.16, 5.94, 2 H), 4.07-1.12 (m, 1 H), 6.92 (dd,  $J$  = 7.65, 0.71, 1 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.57 (d,  $J$  = 8.02, 1 H), 7.76 (ddd,  $J$  = 8.09, 7.04, 0.95, 1 H), 7.91 (ddd,  $J$  = 8.60, 7.05, 1.37, 1 H), 8.10 (d,  $J$  = 8.07, 1 H), 8.88 (dd,  $J$  = 8.68, 0.81, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.31, 31.05, 33.01, 48.47, 52.11, 53.46, 53.58, 55.18, 58.59, 112.17, 116.98, 121.92, 124.65, 124.94, 125.02, 128.36, 128.39, 128.57, 128.95, 129.13, 131.78, 132.54, 134.06, 141.12, 145.06, 148.44, 157.59.

Przykład 14: (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pyrolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Biały stały,  $C_{27}H_{30}N_4O_2S_2$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18,  $[M+H]^+$  507,4. UPLC  $R_t$  = 4,77.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.63-1.71 (m, 4 H), 1.72-1.79 (m, 1 H), 1.82-1.95 (m, 1 H), 2.45 (q,  $J$  = 7.68, 2 H), 2.58-2.66 (m, 2 H), 2.69-2.77 (m, 2 H), 3.21 (t,  $J$  = 4.00, 4 H), 3.40-3.45 (m, 2 H), 4.05 (dt,  $J$  = 8.20, 3.99, 1 H), 6.93 (dd,  $J$  = 7.68, 0.78, 1 H), 7.31 (t,  $J$  = 7.90, 1 H), 7.42 (s, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.02, 1 H), 7.74 (dd,  $J$  = 8.14, 7.46, 1 H), 8.21-8.27 (m, 1 H), 8.45 (dd,  $J$  = 7.38, 1.22, 1 H), 8.67-8.76 (m, 2 H), 9.37 (d,  $J$  = 0.73, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.27, 31.04, 33.21, 48.39, 52.10, 53.59, 55.17, 58.4, 112.16, 117.06, 117.92, 121.85, 124.87, 125.02, 125.89, 133.54, 133.56, 145.14, 148.62, 153.18.

Przykład 15: (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazol

Żółty olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_3S$ , MW 491,61, masa monoizotopowa 491,2,  $[M+H]^+$  492,4. UPLC  $R_t$  = 4,40.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.59-1.74 (m, 4 H), 1.84-1.90 (m, 1 H), 2.06-2.13 (m, 1 H), 2.37-2.43 (m, 2 H), 2.51-2.58 (m, 2 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 3.39-3.45 (m, 2 H), 3.57 (t,  $J$  = 5.00, 4 H), 4.05 (tt,  $J$  = 7.96, 3.87, 1 H), 7.21 (ddd,  $J$  = 8.03, 6.27, 1.76, 1 H), 7.42-7.48 (m, 2 H), 7.66-7.76 (m, 2 H), 7.88 (ddd,  $J$  = 8.55, 7.06, 1.31, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.84 (d,  $J$  = 8.66, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

Przykład 16: (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazol

Żółty olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_3S$ , MW 491,61, masa monoizotopowa 491,2,  $[M+H]^+$  492,4. UPLC  $R_t$  = 4,25.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.58-1.70 (m, 4 H), 1.79-1.89 (m, 1 H), 1.96-2.08 (m, 1 H), 2.33-2.40 (m, 2 H), 2.48-2.56 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 3.38 (d,  $J$  = 5.90, 2 H), 3.56 (t,  $J$  = 5.00, 4 H), 4.00 (tt,  $J$  = 7.85, 3.91, 1 H), 7.22 (ddd,  $J$  = 7.89, 6.28, 1.44, 1 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 7.54-7.58 (m, 1 H),

7.69 (d, J = 8.53, 1 H), 7.79 (t, J = 7.92, 1 H), 8.24-8.36 (m, 2 H), 9.00 (dd, J = 4.15, 1.30, 1 H), 9.26 (dt, J = 8.78, 0.74, 1 H).

Przykład 17: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazol

Brązowy olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, MW 491,61, masa monoizotopowa 491,2, [M+H]<sup>+</sup> 492,4. UPLC R<sub>t</sub> = 4,42. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.60-1.73 (m, 4 H), 1.80-1.91 (m, 1 H), 2.03-2.10 (m, 1 H), 2.36-2.42 (m, 2 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.61-2.67 (m, 2 H), 3.41-3.45 (m, 2 H), 3.55-3.58 (m, 4 H), 4.01-4.09 (m, 1 H), 7.21 (ddd, J = 8.04, 6.28, 1.75, 1 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.68-7.75 (m, 2 H), 7.88 (ddd, J = 8.55, 7.06, 1.35, 1 H), 8.07 (d, J = 7.98, 1 H), 8.84 (d, J = 8.62, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H).

Przykład 18: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazol

Brązowy olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, MW 491,61, masa monoizotopowa 491,2, [M+H]<sup>+</sup> 492,4. UPLC R<sub>t</sub> = 3,88. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.53-1.71 (m, 4 H), 1.78-1.87 (m, 1 H), 1.98-2.11 (m, 1 H), 2.32-2.43 (m, 2 H), 2.49-2.56 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 3.34-3.42 (m, 2 H), 3.57 (t, J = 4.98, 4 H), 4.00 (tt, J = 7.85, 3.91, 1 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.43-7.53 (m, 2 H), 7.67-7.73 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 8.21, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.62-8.72 (m, 2 H), 9.33 (s, 1 H).

Przykład 19: (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18, [M+H]<sup>+</sup> 508,3. UPLC R<sub>t</sub> = 5,25. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.66-1.81 (m, 4 H), 1.88-1.98 (m, 2 H), 2.52-2.63 (m, 2 H), 2.66-2.81 (m, 4 H), 3.56 (t, J = 4.82, 4 H), 3.60-3.69 (m, 2 H), 4.16-4.24 (m, 1 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.44 (td, J = 7.53, 0.67, 1 H), 7.62-7.68 (m, 1 H), 7.77-7.82 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 8.14, 2 H), 8.00 (d, J = 8.53, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 8.43, 1 H).

Przykład 20: (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18, [M+H]<sup>+</sup> 508,4. UPLC R<sub>t</sub> = 4,59. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.56-1.75 (m, 4 H), 1.81-1.89 (m, 1 H), 1.95-2.08 (m, 1 H), 2.33-2.42 (m, 2 H), 2.49-2.58 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 3.33-3.39 (m, 2 H), 3.53 (t, J = 4.87, 4 H), 3.96-4.02 (m, 1 H), 7.30-7.39 (m, 1 H), 7.45 (ddd, J = 8.09, 7.00, 1.09, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.82, 4.20, 1 H), 7.75-7.82 (m, 2 H), 7.87-7.91 (m, 1 H), 8.23-8.35 (m, 2 H), 8.99 (dd, J = 4.17, 1.63, 1 H), 9.24-9.28 (m, 1 H).

Przykład 21: ((S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18, [M+H]<sup>+</sup> 508,4. UPLC R<sub>t</sub> = 5,17. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.58-1.69 (m, 4 H), 2.54-2.64 (m, 2 H), 2.67-2.74 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.50-3.60 (m, 8 H), 4.14-4.22 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.46 (ddd, J = 8.06, 7.02, 1.04, 1 H), 7.74-7.83 (m, 3 H), 7.90 (d, J = 8.11, 1 H), 7.97-8.09 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H). T.p.: 101,1-102,1.

Przykład 22: (S)-3-(4-(2-((1-Chloroizochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej, C<sub>26</sub>H<sub>2</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, MW 542,12, masa monoizotopowa 541,14, [M+H]<sup>+</sup> 542,4. UPLC R<sub>t</sub> = 5,72. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.68-1.76 (m, 4 H), 1.77-1.83 (m, 2 H), 1.86-1.95 (m, 1 H), 2.08-2.18 (m, 1 H), 2.5-2.54 (m, 2 H), 2.65-2.67 (m, 1 H), 2.75-2.77 (m, 1 H), 3.39-3.51 (m, 2 H), 3.62-3.65 (m, 4 H), 4.05-4.11 (m, 1 H), 7.38 (ddd, J = 8.13, 7.03, 0.98, 1 H), 7.49 (ddd, J = 8.13, 7.01, 1.05, 1 H), 7.82-7.83 (m, 1 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 7.92 (dt, J = 8.16, 0.89, 1 H), 7.97 (ddd, J = 8.57, 7.08, 1.32, 1 H), 8.49-8.52 (m, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.91 (dt, J = 8.55, 0.86, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 24.29, 31.07, 48.52, 48.55, 49.76, 52.84, 52.86, 52.88, 55.13, 58.65, 120.57, 123.87, 123.95, 125.27, 127.08, 127.36, 127.57, 127.98, 129.22, 129.58, 133.15, 133.47, 143.64.

Przykład 23: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18, [M+H]<sup>+</sup> 508,3. UPLC R<sub>t</sub> = 4,85. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 1.56-1.66 (m, 2 H), 1.69-1.78 (m, 2 H), 1.87-1.99 (m, 2 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 2.26-2.37 (m, 2 H), 3.37-3.48 (m, 4 H), 3.52-3.64 (m, 2 H), 3.69-3.79 (m, 2 H), 4.10-4.22 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.58 (m, 1 H), 7.90 (d, J = 8.14, 1 H), 7.98-8.09 (m, 2 H), 8.28 (t, J = 7.81, 1 H), 8.51 (d, J = 8.14, 1 H), 8.98 (d, J = 8.56, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 23.70, 29.42, 30.72, 46.51, 48.58, 50.99, 51.57, 54.18,

58.04, 120.40, 123.14, 124.35, 124.85, 126.96, 127.92, 128.33, 131.23, 131.70, 132.79, 133.77, 135.60, 138.26, 152.49, 161.57.

Przykład 24: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_2S_2$ , MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18,  $[M+H]^+$  508,3. UPLC  $R_t = 4,75$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.58-1.66 (m, 2 H), 1.69-1.76 (m, 2 H), 1.83-1.94 (m, 2 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 2.28-2.37 (m, 2 H), 3.35-3.48 (m, 4 H), 3.52-3.67 (m, 2 H), 3.72-3.81 (m, 2 H), 4.12-4.22 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.51-7.58 (m, 1 H), 7.90 (d,  $J = 8.14$ , 1 H), 7.98-8.09 (m, 2 H), 8.20 (d,  $J = 8.21$ , 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.62-8.72 (m, 2 H), 9.33 (s, 1 H).

Przykład 25: (S)-7-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-on

Żółty olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ , MW 507,6, masa monoizotopowa 507,19,  $[M+H]^+$  508,5. UPLC  $R_t = 3,65$ .

Przykład 26: (S)-7-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-on.

Żółty olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ , MW 507,6, masa monoizotopowa 507,19,  $[M+H]^+$  508,5. UPLC  $R_t = 4,29$ .

Przykład 27: (S)-7-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-on

Żółty olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ , MW 507,6, masa monoizotopowa 507,19,  $[M+H]^+$  508,5. UPLC  $R_t = 3,94$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.60-1.72 (m, 4 H), 1.73-1.81 (m, 1 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 2.34-2.46 (m, 2 H), 2.51-2.59 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 3.32 (t,  $J = 4.62$ , 4 H), 3.44-3.52 (m, 2 H), 4.07 (tt,  $J = 8.03$ , 3.96, 1 H), 6.59-6.71 (m, 2 H), 7.02-7.10 (m, 1 H), 7.77 (ddd,  $J = 8.11$ , 7.03, 1.00, 1 H), 7.92 (ddd,  $J = 8.58$ , 7.07, 1.37, 1 H), 8.05 (br.s., 1 H), 8.11 (d,  $J = 8.02$ , 1 H), 8.86 (dd,  $J = 8.68$ , 0.81, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.43 (d,  $J = 0.54$ , 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.30, 31.05, 32.82, 48.44, 49.04, 49.09, 53.06, 55.06, 58.56, 110.49, 124.72, 128.47, 129.18, 130.34, 131.78, 132.64, 134.10, 135.91, 144.90, 155.23, 157.57.

Przykład 28: (S)-8-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b]-[1,4]oksazyn-3(4H)-on

Żółty olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_4S$ , MW 521,63, masa monoizotopowa 521,21,  $[M+H]^+$  522,4. UPLC  $R_t = 3,45$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.52-1.74 (m, 4 H), 1.75-1.90 (m, 1 H), 1.96-2.12 (m, 1 H), 2.28-2.40 (m, 2 H), 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.56-2.66 (m, 2 H), 3.08 (t,  $J = 6.50$ , 4 H), 3.37 (t,  $J = 6.50$ , 2 H), 3.92-4.04 (m, 1 H), 4.64 (s, 2H), 6.51 (dd,  $J = 7.89$ , 1.31, 1 H), 6.64 (dd,  $J = 8.21$ , 1.31, 1 H), 6.84-6.93 (m, 1 H), 7.56 (dd,  $J = 8.80$ , 4.18, 1 H), 7.79 (dd,  $J = 8.43$ , 7.44, 1 H), 8.26 (dd,  $J = 7.41$ , 1.22, 1 H), 8.33 (dt,  $J = 8.00$ , 2.00, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 9.00 (dd,  $J = 4.18$ , 1.62, 1 H), 9.21-9.31 (m, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.23, 30.98, 32.85, 48.33, 50.44, 53.23, 55.1, 58.42, 67.07, 110.09, 113.59, 122.53, 124.96, 126.93, 127.68, 127.7, 129.82, 129.85, 133.75, 135.53, 141.65, 148.54, 151.11, 165.8.

Przykład 29: (S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b]-[1,4]oksazyn-3(4H)-on

Biały stały,  $C_{27}H_{31}N_5O_4S$ , MW 521,63, masa monoizotopowa 521,21,  $[M+H]^+$  522,4. UPLC  $R_t = 4,13$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.59-1.71 (m, 4 H), 1.72-1.91 (m, 1 H), 2.08-2.21 (m, 1 H), 2.49-2.58 (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 2 H), 3.11 (t,  $J = 6.00$ , 4 H), 3.52 (t,  $J = 5.98$ , 2 H), 4.15-4.23 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 6.52 (dd,  $J = 7.82$ , 1.06, 1 H), 6.62 (dd,  $J = 8.10$ , 1.10, 1 H), 6.86-6.92 (m, 1 H), 7.52 (dd,  $J = 5.66$ , 3.35, 1 H), 7.75-7.81 (m, 1 H), 7.81-7.87 (m, 1 H), 7.98 (d,  $J = 7.98$ , 1 H), 8.07 (dd,  $J = 8.40$ , 7.30, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H). T.p.: 189,8-190,9.

Przykład 30: (S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b]-[1,4]oksazyn-3(4H)-on

Żółty olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_4S$ , MW 521,63, masa monoizotopowa 521,21,  $[M+H]^+$  522,4. UPLC  $R_t = 3,69$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.56-1.77 (m, 4 H), 1.80-1.93 (m, 1 H), 2.01-2.17 (m, 1 H), 2.31-2.44 (m, 2 H), 2.48-2.58 (m, 2 H), 2.58-2.69 (m, 2 H), 3.09 (t,  $J = 6.00$ , 4 H), 3.36-3.52 (m, 2 H), 3.97-4.09 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 6.52 (dd,  $J = 7.87$ , 1.23, 1 H), 6.64 (dd,  $J = 8.19$ , 1.23, 1 H), 6.84-6.92 (m, 1 H), 7.73 (ddd,  $J = 8.06$ , 7.10, 0.83, 1 H), 7.88 (ddd,  $J = 8.58$ , 7.05, 1.36, 1 H), 8.08 (d,  $J = 7.95$ , 1 H), 8.84 (dd,  $J = 8.64$ , 0.66, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.26, 30.99, 32.92, 48.46, 50.43, 53.25, 55.1, 58.51, 67.03, 110.13, 113.61, 122.83, 124.61, 126.94, 128.39, 128.58, 128.91, 129.10, 131.74, 132.56, 135.95, 141.63, 144.93, 157.56, 166.01.

Przykład 31: (S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b]-[1,4]oksazyn-3(4H)-on

Żółty stały,  $C_{27}H_{31}N_5O_4S$ , MW 521,63, masa monoizotopowa 521,21,  $[M+H]^+$  522,4. UPLC  $R_t = 3,21$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.49-1.69 (m, 4 H), 1.74-1.86 (m, 1 H), 1.92-2.06 (m, 1 H), 2.24-2.38 (m, 2 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.96-3.08 (m, 6 H), 3.27-3.35 (m, 2 H), 3.91-3.96 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 6.49 (dd,  $J = 7.87, 1.30$ , 1 H), 6.55-6.64 (m, 1 H), 6.79-6.90 (m, 1H), 7.69 (t,  $J = 7.81$ , 1 H), 8.12 (br.s., 1 H), 8.19 (d,  $J = 8.17$ , 1 H), 8.37 (dd,  $J = 7.40, 0.99$ , 1 H), 8.55-8.67 (m, 2 H), 9.26 (s, 1 H). T.p.: 195,7-196,5.

Przykład 32: (S)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Biały stały,  $C_{27}H_{32}N_4O_4S$ , MW 508,63, masa monoizotopowa 508,21,  $[M+H]^+$  509,5. UPLC  $R_t = 4,17$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.51-1.72 (m, 4 H), 1.75-1.89 (m, 1 H), 1.92-2.08 (m, 1 H), 2.25-2.44 (m, 1 H), 2.51-2.68 (m, 4 H), 3.08 (t,  $J = 6.50$ , 4 H), 3.36 (t,  $J = 6.54$ , 2 H), 3.88-4.04 (m, 2 H), 4.21-4.27 (m, 2 H), 4.29-4.34 (m, 2 H), 6.56 (ddd,  $J = 18.03, 8.13, 1.47$ , 2 H), 6.71-6.84 (m, 1 H), 7.56 (dd,  $J = 8.80, 4.18$ , 1 H), 7.79 (dd,  $J = 8.43, 7.47$ , 1 H), 8.16-8.40 (m, 2 H), 9.00 (dd,  $J = 4.18, 1.62$ , 1 H), 9.17-9.33 (m, 1 H). T.p.: 143,4-144,3.

Przykład 33: (S)-4-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Biały stały,  $C_{27}H_{32}N_4O_4S$ , MW 508,63, masa monoizotopowa 508,21,  $[M+H]^+$  509,4. UPLC  $R_t = 4,42$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.63-1.82 (m, 4 H), 1.89-2.00 (m, 1 H), 2.05-2.18 (m, 1 H), 2.24-2.36 (m, 1 H), 3.34 (td,  $J = 3.13, 1.31$ , 4 H), 3.62-3.81 (m, 4 H), 3.90-4.01 (m, 2 H), 4.29 (t,  $J = 3.85$ , 2 H), 4.42 (t,  $J = 2.88$ , 2 H), 4.49-4.57 (m, 2 H), 6.79-6.94 (m, 2 H), 7.32 (dd,  $J = 6.96, 1.57$ , 1 H), 7.95-8.08 (m, 1 H), 8.30 (t,  $J = 7.57$ , 1 H), 8.55 (d,  $J = 8.01$ , 1 H), 9.00 (d,  $J = 8.59$ , 1 H), 9.26 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.20, 29.68, 30.51, 30.74, 51.65, 55.10, 58.35, 64.67, 104.76, 108.91, 122.56, 126.46, 128.63, 128.91, 131.71, 132.72, 147.35, 155.7.

Przykład 34: (S)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty olej,  $C_{27}H_{32}N_4O_4S$ , MW 508,63, masa monoizotopowa 508,21,  $[M+H]^+$  509,4. UPLC  $R_t = 3,81$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.55-1.70 (m, 4 H), 1.77-1.86 (m, 1 H), 1.99-2.10 (m, 1 H), 2.30-2.42 (m, 2 H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.07 (t,  $J = 6.50$ , 4 H), 3.37 (t,  $J = 6.50$ , 2 H), 3.92-4.02 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 2 H), 4.28-4.33 (m, 2 H), 6.55 (ddd,  $J = 16.32, 8.06, 1.20$ , 2 H), 6.67-6.82 (m, 1 H), 7.69 (t,  $J = 7.77$ , 1 H), 8.19 (d,  $J = 8.14$ , 1 H), 8.40 (dd,  $J = 7.37, 0.96$ , 1 H), 8.56-8.83 (m, 2 H), 9.32 (s, 1 H).

Przykład 35: (S)-5-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(tiofen-3-ylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $C_{32}H_{39}N_5O_2S_2$ , MW 589,81, masa monoizotopowa 589,25,  $[M+H]^+$  590,4. UPLC  $R_t = 5,93$ .

Przykład 36: (S)-4-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(tiofen-3-ylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{32}H_{39}N_5O_2S_2$ , MW 589,81, masa monoizotopowa 589,25,  $[M+H]^+$  590,4. UPLC  $R_t = 6,04$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.89-0.98 (m, 3 H), 1.35-1.45 (m, 2 H), 1.62-1.77 (m, 8 H), 1.82-1.91 (m, 1 H), 2.06-2.16 (m, 1 H), 2.61-2.71 (m, 4 H), 3.40-3.49 (m, 4 H), 3.55-5.64 (m., 4 H), 4.02-4.10 (m, 1 H), 6.61-6.75 (m, 2 H), 7.39 (d,  $J = 2.18$ , 2 H), 7.56 (t,  $J = 2.13$ , 1 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 7.89 (ddd,  $J = 8.58, 7.05, 1.36$ , 1 H), 8.08 (d,  $J = 8.05$ , 1 H), 8.85 (dd,  $J = 8.64, 0.66$ , 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 14.06, 22.57, 24.26, 31.06, 31.61, 38.12, 45.13, 48.46, 52.95, 55.17, 58.48, 101.36, 124.59, 126.15, 126.39, 128.42, 128.59, 128.93, 132.63, 145.10, 157.64.

Przykład 37: (S)-5-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(tiofen-3-ylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{34}H_{40}FN_5O_2S$ , MW 601,78, masa monoizotopowa 601,29,  $[M+H]^+$  602,4. UPLC  $R_t = 6,43$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.94(t,  $J = 7.31$ , 3 H), 1.21-1.28 (m, 2 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.54-1.77 (m, 6 H), 1.78-1.91 (m, 1 H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.29-2.57 (m, 4 H), 2.67-2.71 (t,  $J = 7.9$ , 2 H), 3.44 (t,  $J = 5.4$ , 2 H), 3.59 (t,  $J = 4.86$ , 4 H), 3.95-4.03 (m, 1 H), 6.55-6.68 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 2 H), 7.52-7.59 (m, 3 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 8.26-8.34 (m, 2 H), 8.99 (dd,  $J = 4.17, 1.57$ , 1 H), 9.26 (dd,  $J = 8.77, 0.63$ , 1 H).

Przykład 38: (S)-5-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $C_{34}H_{40}FN_5O_2S$ , MW 601,78, masa monoizotopowa 601,29,  $[M+H]^+$  602,4. UPLC  $R_t = 6,43$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.94 (t, J = 7.31, 3 H), 1.21-1.28 (m, 2 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.54-1.77 (m, 6 H), 1.78-1.91 (m, 1 H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.29-2.57 (m, 4 H), 2.67-2.71 (t, J = 7.9, 2 H), 3.44 (t, J = 5.4, 2 H), 3.59 (t, J = 4.86, 4 H), 3.95-4.03 (m, 1 H), 6.55-6.68 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 2 H), 7.52-7.59 (m, 3 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 8.26-8.34 (m, 2 H), 8.99 (dd, J = 4.17, 1.57, 1 H), 9.26 (dd, J = 8.77, 0.63, 1 H).

Przykład 39: (S)-4-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{34}H_{40}FN_5O_2S$ , MW 601,78, masa monoizotopowa 601,29,  $[M+H]^+$  602,4. UPLC  $R_t = 6,78$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.95 (t, J = 7.1, 3 H), 1.19-1.30 (m, 2 H), 1.32-1.48 (m, 2 H), 1.60-1.78 (m, 6 H), 1.80-1.93 (m, 1 H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.34-2.63 (m, 4 H), 2.65-2.73 (m, 2 H), 3.44 (t, J = 5.4, 2 H), 3.61 (t, J = 4.9, 4 H), 4.01-4.11 (m, 1 H), 6.52-6.69 (m, 2 H), 7.08-7.17 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.71-7.77 (m, 1 H), 7.89 (ddd, J = 8.11, 7.06, 1.38, 1 H), 8.08 (d, J = 7.89, 1 H), 8.85 (dd, J = 8.64, 0.75, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.40 (d, J = 0.54, 1 H).

Przykład 40: (S)-5-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{34}H_{40}FN_5O_2S$ , MW 601,78, masa monoizotopowa 601,29,  $[M+H]^+$  602,4. UPLC  $R_t = 6,78$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.95 (t, J = 7.1, 3 H), 1.22-1.45 (m, 4 H), 1.61-1.77 (m, 6 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2 H), 2.42-2.60 (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2 H), 3.60 (t, J = 4.94, 4 H), 3.97-4.07 (m, 1 H), 6.56 (d, J = 1.06, 1 H), 6.67 (d, J = 1.03, 1 H), 7.08-7.16 (m, 2 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.71 (dd, J = 8.11, 7.47, 1 H), 8.20 (d, J = 8.11, 1 H), 8.42 (dd, J = 7.41, 1.22, 1 H), 8.68 (d, J = 2.69, 2 H), 9.34 (s, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 14.05, 22.58, 22.68, 24.25, 29.68, 30.30, 31.01, 31.63, 31.91, 32.88, 38.17, 45.41, 48.35, 53.09, 55.18, 58.48, 101.92, 110.88, 115.53, 115.81, 117.89, 125.88, 128.67, 128.78, 129.12, 132.16, 133.54, 133.86, 136.18, 145.11, 149.33, 153.16, 159.77, 161.45.

Przykład 41: (S)-5-((2-(2-(4-(1H-Indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Żółty stały,  $C_{28}H_{30}N_4O_2S$ , MW 486,63, masa monoizotopowa 486,21,  $[M+H]^+$  487,2. UPLC  $R_t = 4,55$ . T.p.: 153,1-154,8.

Przykład 42: (S)-3-((2-(2-(4-(1H-Indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{28}H_{30}N_4O_2S$ , MW 486,63, masa monoizotopowa 486,21,  $[M+H]^+$  487,2. UPLC  $R_t = 5,11$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.55-1.70 (m, 4 H), 1.71-1.87 (m, 2 H), 2.08-2.23 (m, 4 H), 3.10-3.24 (m, 2 H), 3.36-3.52 (m, 2 H), 3.67-3.69 (m, 2 H), 4.25-4.39 (m, 1 H), 5.94-5.97 (m, 1 H), 6.93-7.23 (m, 3 H), 7.47 (d, J = 8.01, 1 H), 7.62-7.89 (m, 3 H), 8.00 (dd, J = 14.62, 7.82, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 9.84 (br. s, 1 H).

Przykład 43: (S)-4-((2-(2-(4-(1H-Indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{28}H_{38}FN_4O_2S$ , MW 486,63, masa monoizotopowa 486,21,  $[M+H]^+$  487,5. UPLC  $R_t = 5,29$ .

Przykład 44: (S)-5-((2-(2-(4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $C_{28}H_{29}FN_4O_2S$ , MW 504,62, masa monoizotopowa 504,2,  $[M+H]^+$  505,3. UPLC  $R_t = 4,67$ .

Przykład 45: (S)-3-((2-(2-(4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{28}H_{29}FN_4O_2S$ , MW 504,62, masa monoizotopowa 504,2,  $[M+H]^+$  505,3. UPLC  $R_t = 5,22$ .

Przykład 46: (S)-4-((2-(2-(4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty olej,  $C_{28}H_{29}FN_4O_2S$ , MW 504,62, masa monoizotopowa 504,2,  $[M+H]^+$  505,3. UPLC  $R_t = 4,86$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.61-1.81 (m, 4 H), 1.84-1.93 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 1 H),

2.49-2.62 (m, 4 H), 2.64-2.73 (m, 1 H), 2.74-2.85 (m, 1 H), 3.21 (dd,  $J = 8.29, 1.75, 2 \text{ H}$ ), 3.40-3.48 (m, 2 H), 4.05-4.13 (m, 1 H), 6.12-6.15 (m, 1 H), 6.88 (td,  $J = 9.16, 2.36, 1 \text{ H}$ ), 7.05 (dd,  $J = 9.49, 2.31, 1 \text{ H}$ ), 7.12 (d,  $J = 2.34, 1 \text{ H}$ ), 7.66-7.80 (m, 2 H), 7.86 (ddd,  $J = 8.58, 7.08, 1.33, 1 \text{ H}$ ), 8.06 (d,  $J = 8.14, 1 \text{ H}$ ), 8.50 (br. s., 1 H), 8.86 (d,  $J = 8.66, 1 \text{ H}$ ), 9.12 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.26, 31.11, 48.48, 50.13, 52.99, 54.82, 58.49, 97.3, 108.4, 120.5, 121.3, 124.61, 128.42, 128.53, 128.91, 132.64, 137.1, 138.1, 145.04, 152.5, 157.62, 160.3.

Przykład 47: (S)-2-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)chinolina

Brązowy olej,  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ , MW 521,07, masa monoizotopowa 520,17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  521,4. UPLC  $R_t = 5,81$ .

Przykład 48: (S)-4-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)izochinolina

Brązowy olej,  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ , MW 521,07, masa monoizotopowa 520,17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  521,5. UPLC  $R_t = 5,05$ .

Przykład 49: (S)-5-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)izochinolina

Żółty stały,  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ , MW 521,07, masa monoizotopowa 520,17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  521,4. UPLC  $R_t = 5,43$ . T.p.: 145,7-146,7.

Przykład 50: (S)-4-((2-(2-(4-(1H-Benz[d]imidazol-4-yl)piperazyn-1-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)izochinolina

Żółty olej,  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ , MW 490,62, masa monoizotopowa 490,22,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  491,3. UPLC  $R_t = 4,24$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.63-1.76 (m, 6 H), 1.86-1.93 (m, 1 H), 2.38-2.49 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 2.68-2.75 (m, 2 H), 3.26-3.31 (m, 4 H), 3.41-3.47 (m, 2 H), 4.02-4.11 (m, 1 H), 6.51-6.62 (m, 1 H), 7.04-7.18 (m, 3 H), 7.71-7.94 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.86 (d,  $J = 8.62, 1 \text{ H}$ ), 9.11 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

Przykład 51: (S)-2-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-yl)piperazyn-1-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)chinolina

Żółty olej,  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  507,4. UPLC  $R_t = 4,62$ .

Przykład 52: (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-yl)piperazyn-1-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)-1-chloroizochinolina

Brązowy olej,  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , MW 541,13, masa monoizotopowa 540,14,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  541,3. UPLC  $R_t = 5,12$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.63-1.71 (m, 4 H), 1.72-1.79 (m, 1 H), 1.82-1.95 (m, 1 H), 2.45 (q,  $J = 7.68, 2 \text{ H}$ ), 2.58-2.66 (m, 2 H), 2.69-2.77 (m, 2 H), 3.21 (t,  $J = 4.00, 4 \text{ H}$ ), 3.40-3.45 (m, 2 H), 4.05 (dt,  $J = 8.20, 3.99, 1 \text{ H}$ ), 6.93 (dd,  $J = 7.68, 0.78, 1 \text{ H}$ ), 7.49 (ddd,  $J = 8.13, 7.01, 1.05, 1 \text{ H}$ ), 7.58 (d,  $J = 8.02, 2 \text{ H}$ ), 7.74 (dd,  $J = 8.14, 7.46, 1 \text{ H}$ ), 8.21-8.27 (m, 1 H), 7.82-7.83 (m, 1 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 8.49-8.52 (m, 1 H), 8.91 (dt,  $J = 8.55, 0.86, 1 \text{ H}$ ).

Przykład 53: (R)-3-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-yl)piperazyn-1-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)izochinolina

Żółty olej,  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  507,4. UPLC  $R_t = 4,62$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.63-1.71 (m, 4 H), 1.72-1.79 (m, 1 H), 1.82-1.95 (m, 1 H), 2.45 (q,  $J = 7.68, 2 \text{ H}$ ), 2.58-2.66 (m, 2 H), 2.69-2.77 (m, 2 H), 3.21 (t,  $J = 4.00, 4 \text{ H}$ ), 3.40-3.45 (m, 2 H), 4.05 (dt,  $J = 8.20, 3.99, 1 \text{ H}$ ), 6.93 (dd,  $J = 7.68, 0.78, 1 \text{ H}$ ), 7.52 (dd,  $J = 5.66, 3.35, 1 \text{ H}$ ), 7.58 (d,  $J = 8.02, 2 \text{ H}$ ), 7.75-7.81 (m, 2 H), 7.88 (ddd,  $J = 8.55, 7.06, 1.31, 1 \text{ H}$ ), 7.98 (d,  $J = 7.98, 1 \text{ H}$ ), 8.07 (dd,  $J = 8.40, 7.30, 1 \text{ H}$ ), 8.21-8.27 (m, 1 H), 9.27 (s, 1 H).

Przykład 54: (R)-2-((2-(2-(4-(1H-Benz[d]imidazol-4-yl)piperazyn-1-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)chinolina

Żółty olej,  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ , MW 490,62, masa monoizotopowa 490,22,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  491,3. UPLC  $R_t = 4,27$ .

Przykład 55: (R)-3-((2-(2-(4-(1H-Indol-4-yl)piperazyn-1-yl)etyl)pirolidyn-1-yl)sulfonyl)chinolina

Żółty stały,  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ , MW 489,63, masa monoizotopowa 489,22,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  490,3. UPLC  $R_t = 4,22$ . T.p.: 167,7-168,8.

Przykład 56: (R)-4-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinolina  
Brązowy olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S$ , MW 489,63, masa monoizotopowa 489,22,  $[M+H]^+$  490,4. UPLC  $R_t = 4,38$ .

Przykład 57: (R)-5-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinolina

Żółty olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S$ , MW 489,63, masa monoizotopowa 489,22,  $[M+H]^+$  490,4. UPLC  $R_t = 3,85$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.61-1.75 (m, 6 H), 1.81-1.90 (m, 1 H), 2.00-2.13 (m, 1 H), 2.36-2.47 (m, 2 H), 2.57-2.63 (m, 2 H), 2.65-2.73 (m, 2 H), 3.27 (t,  $J = 4.54$ , 4 H), 3.42 (d,  $J = 5.99$ , 2 H), 3.96-4.05 (m, 1 H), 6.52-6.63 (m, 2 H), 7.05-7.11 (m, 1 H), 7.16 (dd,  $J = 3.05$ , 2.53, 1 H), 7.69-7.76 (m, 1 H), 8.19-8.28 (m, 1 H), 8.43 (dd,  $J = 7.40$ , 1.22, 1 H), 8.66-8.72 (m, 2 H), 9.34 (s, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.24, 31.01, 32.86, 48.37, 51.22, 53.57, 55.2, 58.49, 101.19, 105.83, 106.62, 117.92, 121.18, 122.66, 125.9, 129.13, 132.17, 133.56, 133.84, 136.94, 145.12, 145.62, 153.16.

Przykład 58: (R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinolina

Brązowy olej,  $C_{27}H_{30}N_4O_2S_2$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18,  $[M+H]^+$  507,3. UPLC  $R_t = 4,95$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.60-1.73 (m, 4 H), 1.73-1.81 (m, 1 H), 1.84-1.93 (m, 1 H), 2.39-2.47 (m, 2 H), 2.59-2.73 (m, 4 H), 3.20 (t,  $J = 4.00$ , 4 H), 3.38-3.44 (m, 2 H), 4.03 (tt,  $J = 8.13$ , 3.95, 1 H), 6.92 (dd,  $J = 7.65$ , 0.76, 1 H), 7.27-7.33 (m, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 7.56-7.62 (m, 1 H), 7.82 (dd,  $J = 8.44$ , 7.41, 1 H), 8.31 (dd,  $J = 7.41$ , 1.25, 1 H), 8.37 (dt,  $J = 8.46$ , 0.98, 1 H), 9.04 (dd,  $J = 4.18$ , 1.64, 1 H), 9.28-9.31 (m, 1 H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 24.29, 31.03, 48.37, 52.1, 53.58, 55.18, 58.47, 121.87, 122.56, 125.00, 127.69, 129.87, 133.77, 135.57, 151.15.

Przykład 59: (R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)chinolina

Biały stały,  $C_{27}H_{30}N_4O_2S_2$ , MW 506,68, Masa monoizotopowa 506,18,  $[M+H]^+$  507,3. UPLC  $R_t = 5,05$ . T.p.: 102,2-103,5.

Przykład 60: (R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{27}H_{30}N_4O_2S_2$ , MW 506,68, masa monoizotopowa 506,18  $[M+H]^+$  507,3.

UPLC  $R_t = 5,07$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.60-1.74 (m, 4 H), 1.85-1.96 (m, 2 H), 2.08-2.18 (m, 2 H), 2.39-2.53 (m, 2 H), 2.58-2.77 (m, 2 H), 3.21 (t,  $J = 6.00$ , 4 H), 3.47 (dd,  $J = 7.16$ , 5.94, 2 H), 4.09 (tt,  $J = 8.11$ , 3.89, 1 H), 6.92 (dd,  $J = 7.61$ , 0.56, 1 H), 7.25-7.34 (m, 1 H), 7.38-7.46 (m, 2 H), 7.57 (d,  $J = 8.07$ , 1 H), 7.76 (ddd,  $J = 8.08$ , 7.08, 0.93, 1 H), 7.92 (ddd,  $J = 8.58$ , 7.07, 1.32, 1 H), 8.10 (d,  $J = 8.12$ , 1 H), 8.88 (dd,  $J = 8.68$ , 0.71, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H).

Przykład 61: (R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonyl)izochinolina

Brązowy stały  $C_{27}H_{30}N_4O_2S_2$ , MW 506,68, Masa monoizotopowa 506,18,  $[M+H]^+$  507,3. UPLC  $R_t = 4,75$ .

Przykład 62: (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazol

Brązowy olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_3S$ , MW 491,61, masa monoizotopowa 491,2,  $[M+H]^+$  492,4. UPLC  $R_t = 5,06$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.67-1.79 (m, 4 H), 1.86-1.99 (m, 2 H), 2.52-2.61 (m, 2 H), 2.64-2.70 (m, 2 H), 2.72-2.79 (m, 2 H), 3.54-3.65 (m, 6 H), 4.17-4.27 (m, 1 H), 7.20 (ddd,  $J = 8.05$ , 6.33, 1.68, 1 H), 7.41-7.50 (m, 2 H), 7.64-7.70 (m, 2 H), 7.78-7.84 (m, 1 H), 7.88-7.92 (m, 1 H), 8.00 (d,  $J = 8.53$ , 1 H), 8.15 (dd,  $J = 8.51$ , 0.53, 1 H), 8.36 (d,  $J = 8.24$ , 1 H).

Przykład 63: (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-4-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_2S$ , MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18,  $[M+H]^+$  508,3. UPLC  $R_t = 4,83$ .

Przykład 64: (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonyl)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej,  $C_{26}H_{29}N_5O_2S_2$ , MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18,  $[M+H]^+$  508,3. UPLC  $R_t = 4,54$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.52-1.76 (m, 4 H), 1.81-1.89 (m, 1 H), 2.00 (td,  $J = 7.92$ , 4.84, 1 H), 2.33-2.41 (m, 2 H), 2.50-2.57 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 3.34-3.40 (m, 2 H), 3.53 (t,  $J = 4.82$ , 4 H), 3.95-4.04 (m, 1 H), 7.30-7.39 (m, 1 H), 7.46 (td,  $J = 7.54$ , 1.01, 1 H), 7.57 (dd,  $J = 8.82$ , 4.17,

1 H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.11, 1 H), 8.24-8.35 (m, 2 H), 9.00 (dd, J = 4.17, 1.60, 1 H), 9.26 (d, J = 8.33, 1 H).

Przykład 65: (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18, [M+H]<sup>+</sup> 508,3. UPLC R<sub>t</sub> = 5,09. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.60-1.70 (m, 2 H), 1.71-1.91 (m, 2 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 2.50-2.59 (m, 2 H), 2.63-2.71 (m, 2 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.55 (t, J = 4.87, 6 H), 4.13-4.23 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.46 (ddd, J = 8.08, 7.00, 1.11, 1 H), 7.74-7.86 (m, 3 H), 7.90 (d, J = 8.11, 1 H), 7.97-8.10 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H).

Przykład 66: (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18, [M+H]<sup>+</sup> 508,3. UPLC R<sub>t</sub> = 4,61. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.59-1.75 (m, 4 H), 1.81-1.91 (m, 1 H), 2.03-2.16 (m, 1 H), 2.38-2.47 (m, 2 H), 2.55-2.61 (m, 2 H), 2.63-2.73 (m, 2 H), 3.40-3.46 (m, 2 H), 3.55 (t, J = 4.68, 4 H), 4.05 (dt, J = 8.05, 3.84, 1 H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 7.45 (t, J = 7.52, 1 H), 7.70-7.83 (m, 2 H), 7.85-7.94 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 8.08, 1 H), 8.84 (d, J = 8.66, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 24.27, 31.03, 32.89, 48.46, 50.02, 52.99, 55.17, 58.51, 120.53, 123.9, 124.59, 127.54, 128.48, 128.56, 128.77, 128.95, 131.73, 132.57, 145.04, 152.7, 157.59, 163.88.

Przykład 67: (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, MW 507,67, masa monoizotopowa 507,18, [M+H]<sup>+</sup> 508,3. UPLC R<sub>t</sub> = 4,31. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.56-1.73 (m, 4 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 2.00-2.12 (m, 1 H), 2.36-2.44 (m, 2 H), 2.51-2.60 (m, 2 H), 2.63-2.70 (m, 2 H), 3.37-3.43 (m, 2 H), 3.54 (t, J = 4.87, 4 H), 3.96-4.04 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.46 (td, J = 7.55, 0.99, 1 H), 7.68-7.75 (m, 1 H), 7.79-7.93 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 8.17, 1 H), 8.41 (dd, J = 7.41, 1.19, 1 H), 8.64-8.70 (m, 2 H), 9.34 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 24.23, 31.00, 32.81, 48.37, 50.06, 53.00, 55.14, 58.46, 120.55, 123.89, 125.90, 127.54, 128.00, 129.11, 132.14, 133.54, 133.80, 145.10, 152.72, 153.16, 163.89.

Przykład 68: (R)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobcnzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)pipcrzyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Żółty olej, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, MW 508,63, masa monoizotopowa 508,21, [M+H]<sup>+</sup> 509,4. UPLC R<sub>t</sub> = 4,27.

Przykład 69: (R)-4-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobcnzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, MW 508,63, masa monoizotopowa 508,21, [M+H]<sup>+</sup> 509,4. UPLC R<sub>t</sub> = 4,45.

Przykład 70: (R)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobcnzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)pipcrzyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, MW 508,63, masa monoizotopowa 508,21, [M+H]<sup>+</sup> 509,4. UPLC R<sub>t</sub> = 4,42. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.58-1.78 (m, 4 H), 1.82-1.93 (m, 2 H), 2.37-2.45 (m, 2 H), 2.52-2.60 (m, 2 H), 2.64-2.71 (m, 2 H), 3.11 (t, J = 6.50, 4 H), 3.37-3.45 (m, 2 H), 3.95-4.07 (m, 1 H), 4.24-4.29 (m, 2 H), 4.32-4.39 (m, 2 H), 6.54-6.66 (m, 2 H), 6.76-6.84 (m, 1 H), 7.73 (dd, J = 8.05, 7.51, 1 H), 8.23 (d, J = 8.17, 1 H), 8.44 (dd, J = 7.39, 1.22, 1 H), 8.66-8.75 (m, 2 H), 9.37 (d, J = 0.64, 1 H).

Przykład 71 (przykład referencyjny): (R)-5-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej, C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, MW 601,78, masa monoizotopowa 601,29, [M+H]<sup>+</sup> 602,4. UPLC R<sub>t</sub> = 6,43. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.94 (t, J = 7.31, 3 H), 1.21-1.28 (m, 2 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.54-1.77 (m, 6 H), 1.78-1.91 (m, 1 H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.29-2.57 (m, 4 H), 2.67-2.71 (t, J = 7.9, 2 H), 3.44 (t, J = 5.4, 2 H), 3.59 (t, J = 4.86, 4 H), 3.95-4.03 (m, 1 H), 6.55-6.68 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 2 H), 7.52-7.59 (m, 3 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 8.26-8.34 (m, 2 H), 8.99 (dd, J = 4.17, 1.57, 1 H), 9.26 (dd, J = 8.77, 0.63, 1 H).

Przykład 72 (przykład referencyjny): (R)-4-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej, C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, MW 601,78, masa monoizotopowa 601,29, [M+H]<sup>+</sup> 602,4. UPLC R<sub>t</sub> = 6,78. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.95 (t, J = 7.1, 3 H), 1.19-1.30 (m, 2 H), 1.32-1.48 (m, 2 H), 1.60-1.78 (m, 6 H), 1.80-1.93 (m, 1 H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.34-2.63 (m, 4 H), 2.65-2.73 (m, 2 H),

3.44 (t, J = 5.4, 2 H), 3.61 (t, J = 4.9, 4 H), 4.01-4.11 (m, 1 H), 6.25-6.69 (m, 2 H), 7.08-7.17 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.71-7.77 (m, 1 H), 7.89 (ddd, J = 8.11, 7.06, 1.38, 1 H), 8.08 (d, J = 7.89, 1 H), 8.85 (dd, J = 8.64, 0.75, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.40 (d, J = 0.54, 1 H).

Przykład 73 (przykład referencyjny): (R)-5-((2-(2-(4-(6-Butylo-4-(4-fluorofenylo)pirydyn-2-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{34}H_{40}FN_5O_2S$ , MW 601,78, masa monoizotopowa 601,29,  $[M+H]^+$  602,4. UPLC  $R_t = 6,78$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.95 (t, J = 7.1, 3 H), 1.22-1.45 (m, 4 H), 1.61-1.77 (m, 6 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2 H), 2.42-2.60 (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2 H), 3.60 (t, J = 4.94, 4 H), 3.97-4.07 (m, 1 H), 6.56 (d, J = 1.06, 1 H), 6.67 (d, J = 1.03, 1 H), 7.08-7.16 (m, 2 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.71 (dd, J = 8.11, 7.47, 1 H), 8.20 (d, J = 8.11, 1 H), 8.42 (dd, J = 7.41, 1.22, 1 H), 8.68 (d, J = 2.69, 2 H), 9.34 (s, 1H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 14.05, 22.58, 22.68, 24.25, 29.68, 30.30, 31.01, 31.63, 31.91, 32.88, 38.17, 45.41, 48.35, 53.09, 55.18, 58.48, 101.92, 110.88, 115.53, 115.81, 117.89, 125.88, 128.67, 128.78, 129.12, 132.16, 133.54, 133.86, 136.18, 145.11, 149.33, 153.16, 159.77, 161.45.

Przykład 74 (przykład referencyjny): (R)-2-((2-(2-(4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy stały,  $C_{28}H_{29}FN_4O_2S$ , MW 504,62, masa monoizotopowa 504,2,  $[M+H]^+$  505,5. UPLC  $R_t = 6,11$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.64-1.81 (m, 4H), 1.84-1.22 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 4 H), 2.64-2.73 (m, 1 H), 2.74-2.83 (m, 1 H), 3.21 (dd, J = 8.29, 1.75, 2 H), 3.42-3.48 (m, 2 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 6.11-6.15 (m, 1 H), 6.88 (td, J = 9.16, 2.36, 2 H), 7.05 (dd, J = 9.49, 2.31, 1 H), 7.12 (d, J = 2.34, 1 H), 7.66-7.80 (m, 2 H), 7.86 (ddd, J = 8.58, 7.08, 1.33, 2 H), 8.12 (d, J = 8.14, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 8.86 (d, J = 8.66, 1 H). T.p.: 191,9-193,0.

Przykład 75 (przykład referencyjny): (R)-4-((2-(2-(4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty olej,  $C_{28}H_{29}FN_4O_2S$ , MW 504,62, masa monoizotopowa 504,2,  $[M+H]^+$  505,5. UPLC  $R_t = 5,41$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.61-1.81 (m, 4 H), 1.84-1.93 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 1 H), 2.49-2.62 (m, 4 H), 2.64-2.73 (m, 1 H), 2.74-2.85 (m, 1 H), 3.21 (dd, J = 8.29, 1.75, 2 H), 3.40-3.48 (m, 2 H), 4.05-4.13 (m, 1 H), 6.12-6.15 (m, 1 H), 6.88 (td, J = 9.16, 2.36, 1 H), 7.05 (dd, J = 9.49, 2.31, 1 H), 7.12 (d, J = 2.34, 1 H), 7.66-7.80 (m, 2 H), 7.86 (ddd, J = 8.58, 7.08, 1.33, 1 H), 8.06 (d, J = 8.14, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 8.86 (d, J = 8.66, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

Przykład 76 (przykład referencyjny): (R)-5-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Żółty stały,  $C_{28}H_{29}ClN_4O_2S$ , MW 521,07, masa monoizotopowa 520,17,  $[M+H]^+$  521,4. UPLC  $R_t = 5,05$ . T.p.: 113,1-114,1.

Przykład 77 (przykład referencyjny): (R)-4-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty stały,  $C_{28}H_{29}ClN_4O_2S$ , MW 521,07, masa monoizotopowa 520,17,  $[M+H]^+$  521,4. UPLC  $R_t = 5,32$ . T.p.: 157,2-159,0.

Przykład 78: (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperidyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $C_{28}H_{32}N_4O_2S_2$ , MW 520,71, masa monoizotopowa 520,2,  $[M+H]^+$  521,4. UPLC  $R_t = 5,14$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.57-1.62 (m, 6 H), 1.69-1.81 (m, 2 H), 1.8-1.99 (m, 2 H), 2.22-2.32 (m, 2 H), 2.47-2.56 (m, 4 H), 3.07-3.18 (m, 4 H), 3.85-3.93 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 7.68, 0.73, 1 H), 7.29 (t, J = 7.83, 1 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.81 (dd, J = 8.51, 7.38, 1 H), 8.31-8.40 (m, 2 H), 8.96-9.02 (m, 1 H), 9.04 (dd, J = 4.18, 1.64, 1 H).

Przykład 79: (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Brązowy olej,  $C_{28}H_{32}N_4O_2S_2$ , MW 520,71, masa monoizotopowa 520,2,  $[M+H]^+$  521,4. UPLC  $R_t = 5,41$ .

Przykład 80: (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty olej,  $C_{28}H_{32}N_4O_2S_2$ , MW 520,71, masa monoizotopowa 520,2,  $[M+H]^+$  521,3. UPLC  $R_t = 4,91$ .

Przykład 81: (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $C_{27}H_{31}FN_5O_2S_2$ , MW 521,7, masa monoizotopowa 521,19,  $[M+H]^+$  522,3. UPLC  $R_t$  = 4,76.

Przykład 82: (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Żółty olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S_2$ , MW 521,70, masa monoizotopowa 521,19,  $[M+H]^+$  522,4. UPLC  $R_t$  = 4,81.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.48-1.52 (m, 6 H), 1.65-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 2.38-2.52 (m, 6 H), 3.09 (td,  $J$  = 13.55, 2.13, 2 H), 3.48 (t,  $J$  = 4.82, 4 H), 3.82-3.90 (m, 1 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.41-7.48 (m, 1 H), 7.56 (dd,  $J$  = 8.74, 4.18, 1 H), 7.74-7.81 (m, 2 H), 7.86 (d,  $J$  = 8.17, 1 H), 8.32 (dd,  $J$  = 7.85, 3.91, 2 H), 8.92-8.97 (m, 1 H), 9.00 (dd,  $J$  = 4.12, 1.30, 1 H).

Przykład 83: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S_2$ , MW 521,70, masa monoizotopowa 521,19,  $[M+H]^+$  522,4. UPLC  $R_t$  = 4.95.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.48-1.55 (m, 6 H), 1.66-1.78 (m, 1 H), 1.83-1.98 (m, 1 H), 2.41-2.56 (m, 6 H), 3.06-3.18 (m, 2 H), 3.49 (t,  $J$  = 4.17, 4 H), 3.91 (dd,  $J$  = 13.94, 3.56, 1 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 7.42-7.48 (m, 1 H), 7.71-7.80 (m, 2 H), 7.85-7.94 (m, 2 H), 8.08 (d,  $J$  = 8.01, 1 H), 8.57 (d,  $J$  = 0.77, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

Przykład 84: (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)piperydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $C_{27}H_{31}N_5O_2S_2$ , MW 521,70, masa monoizotopowa 521,19,  $[M+H]^+$  522,4. UPLC  $R_t$  = 4,58.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.48-1.52 (m, 6 H), 1.65-1.78 (m, 1 H), 1.83-1.96 (m, 2 H), 2.05-2.14 (m, 1 H), 2.18-2.29 (m, 1 H), 2.40-2.55 (m, 4 H), 3.11 (td,  $J$  = 13.58, 2.37, 1 H), 3.48 (t,  $J$  = 4.81, 4 H), 3.88 (dd,  $J$  = 13.90, 3.51, 1 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.44-7.49 (m, 1 H), 7.70 (dd,  $J$  = 8.14, 7.47, 1 H), 7.76-7.91 (m, 2 H), 8.19 (d,  $J$  = 8.21, 1 H), 8.36 (d,  $J$  = 6.12, 1 H), 8.44-8.53 (m, 1 H), 8.70 (d,  $J$  = 6.12, 1 H), 9.35 (s, 1 H).

Przykład 85 (przykład referencyjny): (S)-5-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Żółty stały,  $C_{29}H_{31}ClN_4O_2S$ , MW 535,1, masa monoizotopowa 534,19,  $[M+H]^+$  535,4. UPLC  $R_t$  = 5,32.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.49-1.61 (m, 6 H), 1.72-1.84 (m, 1 H), 1.95-2.07 (m, 1 H), 2.16-2.26 (m, 1 H), 2.27-2.38 (m, 1 H), 2.46-2.56 (m, 3 H), 2.58-2.66 (m, 1 H), 3.02-3.18 (m, 3 H), 3.88 (dd,  $J$  = 13.96, 3.30, 1 H), 4.09-4.16 (m, 1 H), 6.01-6.06 (m, 1 H), 7.12-7.17 (m, 2 H), 7.30 (dd,  $J$  = 8.71, 0.34, 1 H), 7.58 (dd,  $J$  = 8.75, 4.21, 1 H), 7.76-7.83 (m, 2 H), 8.32-8.38 (m, 2 H), 8.75 (br. s., 1 H), 8.99-9.01 (m, 1 H), 9.03 (dd,  $J$  = 4.21, 1.61, 1 H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 18.51, 25.04, 28.04, 51.30, 55.13, 120.08, 122.47, 122.76, 124.61, 127.71, 128.53, 130.38, 133.39, 135.37, 145.14, 151.07, 157.78, 161.32. T.p.: 120,3-121,6.

Przykład 86 (przykład referencyjny): (S)-4-((2-(2-(4-(5-Chloro-1H-indol-3-ylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty stały,  $C_{29}H_{31}ClN_4O_2S$ , MW 535,1, masa monoizotopowa 534,19,  $[M+H]^+$  535,4. UPLC  $R_t$  = 5,46. T.p.: 140,2-140,8.

Przykład 87: (S)-4-((2-(2-(4-(1H-Benz[b]imidazol-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Żółty olej,  $C_{27}H_{32}N_6O_2S$ , MW 504,65, masa monoizotopowa 504,23,  $[M+H]^+$  505,3. UPLC  $R_t$  = 4,29.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.57-1.62 (m, 6 H), 1.69-1.81 (m, 2 H), 1.8-1.99 (m, 2 H), 2.22-2.32 (m, 2 H), 2.47-2.56 (m, 4 H), 3.07-3.18 (m, 4 H), 3.85-3.93 (m, 1 H), 6.51-6.62 (m, 1 H), 7.04-7.18 (m, 3 H), 7.71-7.94 (m, 2 H), 8.07 (dd,  $J$  = 8.40, 7.30, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.86 (d,  $J$  = 8.62, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

Przykład 88: (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-3-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)izochinolina

Żółty olej,  $C_{28}H_{32}N_4O_2S_2$ , MW 520,71, masa monoizotopowa 520,21,  $[M+H]^+$  521,3. UPLC  $R_t$  = 4,67

Przykład 89: (S)-2-((2-(2-(4-(1H-Benz[d]imidazol-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)piperydyn-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Żółty olej,  $C_{27}H_{32}N_6O_2S$ , MW 504,65, masa monoizotopowa 504,23,  $[M+H]^+$  505,3. UPLC  $R_t$  = 4,29.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.57-1.62 (m, 6 H), 1.69-1.81 (m, 2 H), 1.87-1.99 (m, 2 H),

2.22-2.32 (m, 2 H), 2.47-2.56 (m, 4 H), 3.07-3.18 (m, 4 H), 3.85-3.93 (m, 1 H), 6.51-6.62 (m, 1 H), 7.04-7.18 (m, 3 H), 7.21 (ddd, J = 8.03, 6.27, 1.76, 1 H), 7.88 (ddd, J = 8.55, 7.06, 1.31, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.84 (d, J = 8.66, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

Przykład 90: (R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azepan-1-ylo)sulfonylo)chinolina

Brązowy olej,  $C_{29}H_{34}N_4O_2S$ , MW 534,74, masa monoizotopowa 534,21,  $[M+H]^+$  535,3. UPLC  $R_t = 5,33$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19-1.48 (m, 6 H), 1.50-1.82 (m, 7 H), 1.85-2.02 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 2.44-2.83 (m, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 3.22-3.35 (m, 3 H), 4.20-4.31 (m, 1 H), 6.91 (dd, 1 H, J=7.60, 0.70), 7.18 (dd, J = 8.51, 1.94, 1 H), 7.22-7.27 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.39-7.48 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.75, 4.20, 1 H), 7.57 (d, 1 H, J=8.03), 7.66 (dd, J = 8.74, 5.08, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.48, 7.39, 1 H), 8.92-8.98 (m, 1 H), 8.99-9.04 (m, 1 H).

Przykład 91: (R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azepan-1-ylo)sulfonylo)-izochinolina

Brązowy olej,  $C_{29}H_{34}N_4O_2S_2$ , MW 534,74, masa monoizotopowa 534,21,  $[M+H]^+$  535,3. UPLC  $R_t = 5,21$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19-1.48 (m, 6 H), 1.50-1.82 (m, 7 H), 1.85-2.02 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 2.44-2.83 (m, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 3.22-3.35 (m, 3 H), 4.20-4.31 (m, 1 H), 6.91 (dd, 1 H, J=7.60, 0.70), 7.21 (dd, J = 8.51, 2.13, 1 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H, J=8.03), 7.88 (ddd, J = 8.54, 7.05, 1.36, 1 H), 8.08 (d, J = 7.95, 1 H), 8.55 (d, J = 8.59, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H).

Przykład 92: (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)azepan-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $C_{28}H_{33}N_5O_2S_2$ , MW 535,72, masa monoizotopowa 535,21,  $[M+H]^+$  536,3. UPLC  $R_t = 5,27$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.20-1.49 (m, 6 H), 1.53-1.69 (m, 2 H), 1.72-2.01 (m, 6 H), 2.06-2.20 (m, 1 H), 2.63-2.91 (m, 3 H), 3.20-3.45 (m, 2 H), 3.55-3.73 (m, 3 H), 7.18 (dd, J = 8.51, 1.94, 1 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.75, 4.20, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.74, 5.08, 1 H), 7.66-7.75 (m, 2 H), 7.81 (dd, J = 8.48, 7.39, 1 H), 8.92-8.98 (m, 1 H), 8.99-9.04 (m, 1 H).

Przykład 93: (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)azepan-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazol

Brązowy olej,  $C_{28}H_{33}N_5O_2S_2$ , MW 535,72, masa monoizotopowa 535,21,  $[M+H]^+$  536,3. UPLC  $R_t = 5,27$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.20-1.49 (m, 6 H), 1.53-1.69 (m, 2 H), 1.72-2.01 (m, 6 H), 2.06-2.20 (m, 1 H), 2.63-2.91 (m, 3 H), 3.20-3.45 (m, 2 H), 3.55-3.73 (m, 3 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H, J=8.03), 7.66-7.75 (m, 2 H), 7.88 (ddd, J = 8.54, 7.05, 1.36, 1 H), 8.08 (d, J = 7.95, 1 H), 8.55 (d, J = 8.59, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H).

Przykład testu 1A. Badania in vitro

Do określenia powinowactwa i profilu selektywności syntezowanych związków w stosunku do ludzkich receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i dopaminowych D<sub>2</sub> zastosowano testy radioizotopowe i linie komórkowe HEK293 (a w przypadku receptora 5-HT<sub>2A</sub> linię CHO-K1) ze stabilną ekspresją odpowiednich białek. Eksperymenty polegały na wypieraniu odpowiednich radioligandów z klonowanych receptorów: [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT dla 5-HT<sub>1A</sub>R, [3H]-ketanseryny w przypadku 5-HT<sub>2A</sub>R, [<sup>3</sup>H]-LSD w przypadku 5-HT<sub>6</sub>R, [<sup>3</sup>H]-5-CT dla 5-HT<sub>7</sub>R i [<sup>3</sup>H]-raklopridu dla D<sub>2</sub>R.

Hodowla komórkowa i przygotowanie materiału biologicznego (błon komórkowych)

Hodowlę linii komórkowej HEK293 ze stabilną ekspresją ludzkich receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7b</sub> i dopaminowych D<sub>2</sub>L prowadzono w standardowych warunkach (37°C, 5% nasycenia CO<sub>2</sub>, 95% wilgotności) w pożywce Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), z wysoką zawartością glukozy, wzbogaconej w 10% bydlęcą surowicę płodową (FBS), oraz 500 mg/ml antybiotyku genetycyny (G418; Sigma-Aldrich). Dla potrzeb oznaczeń powinowactwa, komórki wysiewano na szalkach Petriego o średnicy 10 cm i namnażano do uzyskania 90% konfluencji. Po dwukrotnym przemyciu buforem fosforanowym (PBS, 37°C), komórki wirowano (200 g) w buforze PBS zawierającym 0.1 mM EDTA i 1 mM dithiothreitolu. Następnie, osady komórek zamrożono i przechowywano w temp. -80°C.

Linie komórkową CHO-K1 ze stabilną ekspresją ludzkiego receptora 5-HT<sub>2A</sub> zakupiono w PerkinElmer BioSignal Inc. i prowadzono zgodnie z instrukcją dostarczoną przez firmę.

Test wiązania radioliganda

Rozmrożone pelety komórek homogenizowano w 20 objętościach buforu (homogenizator Ultra Turrax) i dwukrotnie wirowano (35 000 g, 20 min., temp. 4°C), a w przerwie inkubowano przez 15 minut w temp. 37°C. Użyto buforów o następującym składzie: dla 5-HT<sub>1A</sub>R: 50 mM Tris-HCl, 0,1 mM EDTA,

4 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 μM pargiliny i 0,1% askorbinianu; dla 5-HT<sub>2A</sub>R: 50 mM Tris-HCl, 4 mM MgCl<sub>2</sub> i 0,1% askorbinian; dla 5-HT<sub>6</sub>R: 50 mM Tris-HCl, 0,5 mM EDTA i 4 mM MgCl<sub>2</sub>; dla 5-HT<sub>7B</sub>R: 50 mM Tris-HCl, 4 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 μM pargiliny i 0,1% askorbinianu; dla D<sub>2L</sub>R: 50 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 4 mM MgCl<sub>2</sub>, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl<sub>2</sub> i 0,1% askorbinianu.

Inkubację prowadzono przez 1 godzinę w temp. 37°C w całkowitej objętości 200 μl na 96-dołkowych płytkach, z wyjątkiem receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, które inkubowano przez 1 h w temp. pokojowej oraz receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, które były inkubowane również przez 1 h w temp. 27°C.

Osiągnięty stan równowagi utrwalono przez szybką filtrację przez płytki Unifilter z użyciem harwestera płytkowego, a radioaktywność zachowana na filtrach została ilościowo oznaczona w scyntylacyjnym czytniku płytek Microbeta. W testach wypierania użyto następujących radioligandów: 1,5 nM [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT (135,2 Ci/mmol) dla 5-HT<sub>1A</sub>R; 2 nM [<sup>3</sup>H]-5 ketanseryna (53,4 Ci/mmol) dla 5-HT<sub>2A</sub>R; 2 nM [<sup>3</sup>H]-LSD (83,6 Ci/mmol) dla 5-HT<sub>6</sub>R; 0,6 nM [<sup>3</sup>H]-5-CT (39,2 Ci/mmol) dla 5-HT<sub>7R</sub> oraz 2,5 nM [<sup>3</sup>H]-raklopid (76,0 Ci/mmol) dla D<sub>2</sub>R.

Poziom wiązania niespecyficznego w przypadku receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub> określono przy użyciu 10 μM serotoniny, dla 5-HT<sub>2A</sub> przy 20 μM mianseryny, dla 5-HT<sub>6</sub> przy 10 μM methiohepiny, a w przypadku receptorów D<sub>2</sub> użyto 1 μM (+)butaclamol. Każdy związek badano w trzech powtórzeniach w 7–8 stężeniach (10<sup>-11</sup> – 10<sup>-4</sup> M). Stałe hamowania (K<sub>i</sub>) obliczono z równania Cheng-Prusoffa: (Cheng et al., 1973).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{L}{K_d}\right)}$$

Wyniki wyrażono jako średnie z co najmniej trzech oddzielnych eksperymentów.

Procedury przygotowywania błon i ogólne procedury testowe dla klonowanych receptorów dostosowywano do formatu płytki 96-dołkowej na podstawie opisanych protokołów (Perkin Elmer; Bojarski et al., 1993; Paluchowska et al., 2007; Zajdel et al., 2012a; Zajdel et al., 2012b).

Tabela 1A. Powinowactwo reprezentantów biblioteki związków do receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i D<sub>2</sub>.

| Nr związku | K <sub>i</sub> [nM] |                    |                   |                   |                |
|------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------|
|            | 5-HT <sub>1A</sub>  | 5-HT <sub>2A</sub> | 5-HT <sub>6</sub> | 5-HT <sub>7</sub> | D <sub>2</sub> |
| 1          | 54                  | NT                 | 344               | 57                | 11             |
| 2          | 56                  | 24                 | 248               | 15                | 10             |
| 3          | 50                  | 15                 | 474               | 46                | 9              |
| 4          | 16                  | NT                 | 104               | 31                | 29             |
| 5          | 9                   | 7                  | 75                | 48                | 24             |
| 7          | 228                 | 2020               | 209               | 341               | 20             |
| 9          | 8                   | NT                 | 2057              | 75                | 37             |
| 10         | 14                  | NT                 | 2310              | 165               | 42             |
| 11         | 13                  | NT                 | 82                | 19                | 16             |
| 13         | 18                  | 9                  | 116               | 19                | 11             |
| 14         | 10                  | NT                 | 72                | 23                | 5              |
| 15         | 34                  | NT                 | 63                | 1                 | 2              |
| 16         | 179                 | NT                 | 291               | 7                 | <4             |

| Nr związku | K <sub>i</sub> [nM] |                    |                   |                   |                |
|------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------|
|            | 5-HT <sub>1A</sub>  | 5-HT <sub>2A</sub> | 5-HT <sub>6</sub> | 5-HT <sub>7</sub> | D <sub>2</sub> |
| 17         | 62                  | 33                 | 497               | 6                 | <3             |
| 18         | 268                 | 37                 | 664               | 9                 | <1             |
| 19         | 15                  | 15                 | 224               | 10                | 5              |
| 20         | 25                  | NT                 | 311               | 7                 | 1              |
| 21         | 12                  | NT                 | 306               | 14                | 4              |
| 22         | 58                  | NT                 | 189               | 27                | 14             |
| 23         | 37                  | 13                 | 181               | 10                | <1             |
| 24         | 37                  | 5                  | 400               | 12                | <1             |
| 25         | 23                  | 2453               | 3912              | 1119              | 9              |
| 26         | 18                  | NT                 | 2499              | 433               | 15             |
| 27         | 27                  | NT                 | 2986              | 672               | 5              |
| 28         | 9                   | 2387               | 4691              | 1223              | 19             |
| 29         | 22                  | 1737               | 4920              | 641               | 30             |
| 30         | 19                  | 1527               | 4125              | 945               | 7              |
| 31         | 16                  | NT                 | 5126              | 1677              | 29             |
| 32         | 6                   | NT                 | 2533              | 349               | 13             |
| 33         | 6                   | 91                 | 1483              | 142               | 19             |
| 34         | 1                   | NT                 | 3264              | 279               | 38             |
| 35         | 103                 | 20                 | 20                | 122               | 3              |
| 36         | 176                 | 20                 | 15                | 90                | 3              |
| 37         | 142                 | NT                 | 26                | 101               | 3              |
| 38         | 66                  | NT                 | 10                | 201               | 8              |
| 39         | 113                 | 33                 | 11                | 97                | 7              |
| 40         | 67                  | 30                 | 12                | 262               | 7              |
| 41         | 314                 | NT                 | 541               | 26                | 31             |
| 42         | 254                 | NT                 | 587               | 22                | 35             |
| 43         | 467                 | NT                 | 637               | 17                | 38             |
| 44         | 271                 | NT                 | 379               | 25                | 6              |
| 45         | 80                  | NT                 | 243               | 29                | 11             |
| 46         | 284                 | NT                 | 113               | 8                 | 3              |
| 47         | 87                  | NT                 | 125               | 132               | 14             |
| 48         | 66                  | NT                 | 60                | 97                | 13             |
| 49         | 146                 | NT                 | 77                | 65                | 11             |
| 56         | 6                   | NT                 | 766               | 4                 | 3              |
| 57         | 5                   | NT                 | 641               | 14                | 8              |
| 58         | 15                  | NT                 | 13                | 1                 | 4              |
| 59         | 11                  | NT                 | 10                | 4                 | 4              |
| 60         | 24                  | NT                 | 11                | 4                 | 6              |
| 61         | 13                  | 19                 | 9                 | 3                 | 5              |
| 62         | 42                  | 36                 | 72                | 1                 | <1             |
| 63         | 29                  | NT                 | 40                | 2                 | 1              |
| 64         | 24                  | NT                 | 38                | 1                 | <1             |
| 65         | 24                  | NT                 | 78                | 2                 | <1             |
| 66         | 14                  | 10                 | 40                | 3                 | <1             |
| 67         | 16                  | 15                 | 40                | 1                 | <1             |

| Nr związku | K <sub>i</sub> [nM] |                    |                   |                   |                |
|------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------|
|            | 5-HT <sub>1A</sub>  | 5-HT <sub>2A</sub> | 5-HT <sub>6</sub> | 5-HT <sub>7</sub> | D <sub>2</sub> |
| 68         | 5                   | NT                 | 996               | 66                | 12             |
| 69         | 7                   | 390                | 1263              | 35                | 7              |
| 70         | 7                   | NT                 | 902               | 24                | 8              |
| 71 (ref.)  | 109                 | NT                 | 12                | 127               | 5              |
| 72 (ref.)  | 205                 | 57                 | 12                | 73                | 2              |
| 73 (ref.)  | 90                  | NT                 | 10                | 55                | 4              |
| 74 (ref.)  | 5414                | NT                 | 2500              | 318               | 176            |
| 75 (ref.)  | 2762                | 2574               | 1808              | 373               | 521            |
| 76 (ref.)  | 91                  | NT                 | 18                | 12                | 15             |
| 77 (ref.)  | 147                 | NT                 | 23                | 8                 | 12             |
| 78         | 15                  | 35                 | 337               | 22                | 21             |
| 79         | 12                  | 64                 | 221               | 32                | 23             |
| 80         | 12                  | 65                 | 361               | 25                | 33             |
| 81         | 6                   | 31                 | 297               | 13                | 3              |
| 82         | 28                  | 29                 | 949               | 52                | 7              |
| 83         | 24                  | NT                 | 1259              | 69                | 5              |
| 84         | 33                  | NT                 | 1496              | 39                | 5              |
| 85 (ref.)  | 153                 | NT                 | 200               | 576               | 108            |
| 86 (ref.)  | 462                 | 1140               | 196               | 567               | 68             |
| 90         | 12                  | 51                 | 176               | 19                | 10             |
| 91         | 8                   | 29                 | 190               | 24                | 6              |
| 92         | 48                  | NT                 | 457               | 17                | 4              |
| 93         | 50                  | 26                 | 623               | 19                | 3              |

NT – nie testowano

Przykład testu IB. Badania in vitro

Do określenia powinowactwa wybranych związków do wybranych receptorów zastosowano testy radioizotopowe wg następujących metod: receptor adrenergiczny  $\alpha_1$  (Greengrass et al., 1979) kora mózgu szczura, receptor histaminowy H<sub>1</sub> (Smit et al., 1996) i receptor 5-HT<sub>2C</sub> (Stam et al. 1994) komórki HEK-293, receptor muskarynowy M<sub>1</sub> (Dorje et al., 1991) i receptor D<sub>3</sub> (Mackenzie et al., 1994) komórki CHO. W eksperymentach wypierano odpowiednie radioligandy: [<sup>3</sup>H] prazosynę dla  $\alpha_1$ R, [<sup>3</sup>H]pirylaminę w przypadku H<sub>1</sub>R, [<sup>3</sup>H]pirenzepinę, dla M<sub>1</sub>R, [<sup>3</sup>H]-mesulerginę, dla 5-HT<sub>2C</sub>R i [<sup>3</sup>H] metylospiperon w D<sub>3</sub>R.

Wiązanie niespecyficzne określono dla  $\alpha_1$ R za pomocą 0,5  $\mu$ M prazosyny, a dla H<sub>1</sub>R użyto 1  $\mu$ M pirylaminy. W eksperymentach wiązania do receptorów M<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> i D<sub>3</sub> zastosowano roztwory zawierające odpowiednio 1  $\mu$ M atropiny, 10  $\mu$ M związku RS-102221 i 10  $\mu$ M (+)butaclamol. Każdy związek badano w dwóch powtórzeniach w stężeniu 10<sup>-6</sup> M. Wyniki wyrażono jako średnie z dwóch niezależnych eksperymentów (Tabela 1).

Tabela 1B. Dane powinowactwa wybranych związków do receptorów  $\alpha_1$ , H<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> i D<sub>3</sub>.

| Nr związku | % hamowania wiązania przy stężeniu 10 <sup>-6</sup> M |                |                |                    |                 |
|------------|-------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------|
|            | $\alpha_1$                                            | H <sub>1</sub> | M <sub>1</sub> | 5-HT <sub>2C</sub> | D <sub>3</sub>  |
| 13         | 94                                                    | 96             | 6              | 96                 | NT <sup>a</sup> |
| 23         | 97                                                    | 81             | -12            | 84                 | 98              |
| 24         | 91                                                    | 57             | 3              | 79                 | 98              |
| 28         | 31                                                    | 26             | -10            | NT <sup>a</sup>    | 98              |
| 30         | 39                                                    | 37             | -18            | NT <sup>a</sup>    | 99              |
| 33         | 85                                                    | 32             | -8             | 47                 | 76              |
| 66         | 98                                                    | 95             | -6             | NT <sup>a</sup>    | 98              |
| 67         | 95                                                    | 94             | -25            | NT <sup>a</sup>    | 100             |

<sup>a</sup>NT – nie testowano

Przykład testu 2 – Aktywność funkcjonalna in vitro (agonizm/antagonizm) na ludzkich receptorach D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub>

Ocena wpływu związku na aktywność receptora dopaminowego 2 (D<sub>2</sub>R)

Zdolność związków do hamowania aktywności D<sub>2</sub>R (wzbudzonej dopaminą) mierzono w zmodyfikowanych komórkach GeneBLAzer® D2-Gqo5-NFAT-bla CHO-K1 za pomocą zestawu LiveBLAzer™-FRET B/G (Life Technologies).

Dwadzieścia cztery godziny przed eksperymentem komórki wysiano do 384-dołkowych płytek w gęstości 10 000 komórek/dołek. Do komórek dodawano medium reakcyjne (4 µl) uzupełnione odpowiednimi stężeniami badanych związków (co najmniej 7 stężeń i ślepa próba). Komórki inkubowano przez 30 minut w temperaturze 37°C. Następnie dodano dopaminę (stężenie końcowe 360 nM) w 4 µl pożywki i inkubowano przez 5 h w temp. 37° C. Następnie, siłę hamowania przez badany związek indukowanej aktywności D<sub>2</sub>R badano fluorescencyjnie w oparciu o protokół producenta.

Analiza danych

Testy przeprowadzono w duplikacie i powtarzano co najmniej dwa razy. Wyniki, tj. działanie antagonistyczne lub antagonistyczne/częściowo agonistyczne oraz wartości IC<sub>50</sub> określono z krzywej dawka-efekt i obliczono przy użyciu Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

Ocena wpływu związku na aktywność funkcjonalną receptora serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub>

Aktywność funkcjonalna receptora 5-HT<sub>2A</sub> była badana za pośrednictwem akumulacji fosforanów inozytolu (IP) – wtórnego przekaźnika dla receptorów metabotropowych sprzężonych z białkiem Gq, i była mierzona przy użyciu zestawu IP-One HTRF® assay kit (Cisbio) w komórkach linii HEK293T-REx transfekowanych cDNA ludzkiego receptora 5-HT<sub>2A</sub>, w systemie z indukowaną ekspresji. Fragment cDNA kodującego ludzki receptor 5-HT<sub>2A</sub>, był wklonowany w wektor plazmidowy pcDNA5/FRT/TO pod kontrolą promotora regulowanego przez tetracyklinę.

Konstrukt został przygotowany w Instytucie Farmakologii PAN.

Komórki zawieszone w 7 µl medium wysiano na 384-dołkowe płytki, w stężeniu 7000 komórek/dołek. Do komórek dodawano medium reakcyjne (3,5 µl) uzupełnione wcześniej przygotowanymi roztworami badanego związku w odpowiednich stężeniach (testowano co najmniej 7 stężeń, w zakresie od 10<sup>-10</sup> do 10<sup>-5</sup> oraz ślepa próba). Komórki inkubowano w temp. pokojowej przez 5 min. Następnie dodawano serotoninę (stężenie końcowe 100 nM) w 3,5 µl medium reakcyjnego i inkubowano w temp. 37°C przez 75 min. Komórki lizowano i pomiar akumulacji IP przeprowadzano według protokołu producenta (IP-One HTRF® assay kit, Cisbio).

Tabela 2. Efekt antagonistyczny wybranych przedstawicieli biblioteki w stosunku do receptorów D<sub>2</sub> i 5-HT<sub>2A</sub>.

| Nr związku | Log IC <sub>50</sub> |                    | Nr związku | Log IC <sub>50</sub> |                    |
|------------|----------------------|--------------------|------------|----------------------|--------------------|
|            | D <sub>2</sub>       | 5-HT <sub>2A</sub> |            | D <sub>2</sub>       | 5-HT <sub>2A</sub> |
| 2          | -7.83                | -6.46              | 36         | -7.3                 | NS                 |
| 4          | -7.13                | -6.89              | 48         | -6.8                 | NT                 |
| 9          | NT                   | -6.23              | 60         | -8.27                | -6.67              |
| 13         | -7.67                | -6.95              | 71         | -8.04                | -6.62              |
| 23         | -8.2                 | NT                 | 93         | -8.28                | -6.6               |
| 24         | -7.51                | -6.47              | Raklopid   | -8.9                 | NT                 |
| 28         | -8.1                 | NT                 | Serotonina | NT                   | -6.87              |
| 33         | -7.2                 | NT                 | –          | –                    | –                  |

NT – nie testowano

NS – hamowanie niespecyficzne

Przykład testu 3 – Aktywność funkcjonalna in vitro (agonizm/antagonizm) ludzkich receptorów 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>7</sub>

Aktywność funkcjonalną wybranych związków w stosunku do receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub> była oznaczana w firmie Cerep (Fe bois l'Evêque, 86600 Celle L'Evescault, Francja), wg metod dostępnych na [www.cerep.fr](http://www.cerep.fr). Testy były prowadzone na liniach komórkowych CHO (5-HT<sub>1A</sub>) i HEK293 (5-HT<sub>7</sub>) ze stabilną ekspresją ludzkich receptorów.

Tabela 3. Działanie agonistyczne i antagonistyczne wybranych związków

| Nr związku | 5-HT <sub>1A</sub> |                    | 5-HT <sub>7</sub> |       |
|------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------|
|            | ago <sup>a</sup>   | antag <sup>b</sup> | ago               | antag |
| 13         | 33                 | 94 <sup>c</sup>    | NT                | 94    |
| 23         | 5.3                | 87                 | NT <sup>d</sup>   | 100   |

<sup>a</sup>% odpowiedzi w stosunku do kontroli przy stężeniu 10<sup>-6</sup> M<sup>b</sup>% hamowanie odpowiedzi referencyjnego agonisty przy stężeniu 10<sup>-6</sup> M<sup>c</sup>badany związek wywoływał co najmniej 25% efektu agonistycznego<sup>d</sup>NT – nie testowano

## Przykład testu 4. Badania Behawioralne

## Zwierzęta

Badania przeprowadzono na szczurach rasy Sprague-Dawley (Charles River, Niemcy) ważących ~250 g. Szczury przetrzymywano w standardowych klatkach oraz w standardowych warunkach hodowlanych: ze stałą kontrolą temperatury 21 ± 2°C i wilgotności (40–50%), 12-godzinnym cyklem (06:00 – 18:00) oraz stałym dostępem do paszy i wody. Zwierzęta oswajały się do warunków hodowlanych przed rozpoczęciem eksperymentów przez co najmniej 1 tydzień. W trakcie tego okresu poddane były co najmniej 3 razy procedurze „handlingu”. Wszystkie eksperymenty przeprowadzono w jasnej fazie cyklu i przed każdym eksperymentem zwierzęta oswajały się przez co najmniej 1 godz. Do pokoju eksperymentalnego.

## Związki

Chlorowodorki fencyklidyny, ketaminy i dizocilpiny (MK-801) (Sigma-Aldrich) rozpuszczano w wodzie destylowanej, a związki eksperymentalne zawieszano w metcelulozie. Wszystkie zastosowane substancje podawano z objętości 1 ml/kg.

- a) Test pobudzenia lokomotorycznego wywołanego podaniem PCP W teście tym mierzono zarówno spontaniczną aktywność lokomotoryczną, jak również pobudzenie lokomotoryczne wywołane podaniem fencyklidyny (PCP). Do pomiaru użyto automatycznych klatek Opto-Varimex-4 Auto-Tracks (Columbus Instruments, Ohio, USA) umieszczonych każda osobno w szafkach dźwiękoszczelnych. Klatki Opto-Varimex wyposażone są w siatkę fotokomórek (po 16 na każdą z osi) umieszczonych na około przeźroczystej klatki.

## Procedura testu aktywności lokomotorycznej

Zwierzęta umieszczano pojedynczo w klatkach Opto-Varimex (Columbus Instruments, Ohio, USA) na 30 min. W ciągu tego czasu mierzono spontaniczną aktywność lokomotoryczną. Następnie zatrzymywano pomiar oraz podawano szczurom iniekcję PCP w dawce 5 mg/kg, podskórnie (SC). Pomiar pobudzenia lokomotorycznego wywołanego podaniem PCP trwał przez 150 min. Dane zaprezentowane są jako przebyty dystans w czasie (przedziały czasowe co 5 min.) oraz całkowity dystans przebyty w trakcie eksperymentu.

- b) Test przesiewowy: Test rozpoznawania nowego obiektu (NOR) jako narzędzie do badania funkcji poznawczych w warunkach zaburzonych fencyklidyną (PCP)

## Aparat i procedura

Szczury testowano w plexiglasowym, szarym, „wolnym polu” o wymiarach: 66x56x30 cm, oświetlonym jednorodnym światłem o natężeniu 25 lx. Po każdym teście aparat myto i suszono.

Procedura składała się z 2 dni: dnia pierwszego zwierzęta oswajano do aparatu przez 5 min.; dnia drugiego, 24 godz. później, przeprowadzono test składający się z dwóch sesji (T1 oraz T2) oddzielonych od siebie 1 godzinnym interwałem (ITI). Podczas pierwszej, zapoznawczej sesji (T1) zwierzętom prezentowano dwa identyczne obiekty (A1 and A2) umieszczone w przeciwstawnych rogach aparatu w odległości ok. 10 cm od jego ścian. W trakcie drugiej sesji (rozpoznawczej, T2) jeden z obiektów A zastąpiono nowym: szczurom prezentowano obiekty A = znany oraz B = nowy. Obie sesje trwały po 3 min a zwierzęta po T1 umieszczano z powrotem w domowych klatkach. Jako przedmiotów użyto szklanych zlewek wypełnionych żwirem oraz plastikowych butelek wypełnionych piaskiem. Wysokość obiektów była jednakowa i wynosiła ok. 12 cm, a ich ciężary były tak dobrane, by uniemożliwić zwierzętom ich przesuwanie. Kolejność prezentowania oraz lokalizacja obiektów była przypadkowo przydzielana dla każdego szczura. Zainteresowanie przedmiotami zdefiniowano jako: przyglądanie się, lizanie, obwąchiwanie lub dotykanie podczas obwąchiwania, lecz nie leżenie obok lub stawianie na obiekcie.

Szczur, który spędził na eksploracji obiektów mniej niż 5 sek. został wykluczony z badania. Czasu eksploracji obiektów oraz przebyty dystans mierzono za pomocą systemu wizualnego obsługiwane przez oprogramowanie Any-maze®. Na podstawie czasu eksploracji obiektów w czasie T2 (E) wyliczono indeks dyskryminacji (D1) według wzoru:  $DI = (EB - EA) / (EA + AB)$ .

Schemat doświadczenia

Fencyklidynę (PCP) w dawce 5 mg/kg podawano zawsze dootrzewnowo na 45 min przed pierwszą sesją (T1) w celu zaburzenia procesu uczenia się. Badane związki podawano dootrzewnowo na 30 min przed podaniem PCP, a tym samym na 1 godz. i 15 min przed T1.

Leki

Chlorowodorek fencyklidyny (Sigma-Aldrich) oraz badane związki rozpuszczano tuż przed eksperymentem w wodzie i następnie worteksowano. Wszystkie zastosowane substancje podawano z objętości 1 ml/kg.

Tabela 4. Efekty niektórych związków na hiperaktywność fencyklidynową i na zaburzenie poznawcze w teście rozpoznawania nowego obiektu wywołana fencyklidyną u szczurów

| Związek | Sedacja       | Zapobieganie hiperaktywności fencyklidynowej | Zapobieganie zaburzeniom poznawczym w teście rozpoznawania nowego obiektu wywołanym fencyklidyną |
|---------|---------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | Efekt uboczny | Efekt przeciwpowrotowy                       | Efekt pro-kognitywy w warunkach naśladujących psychozę                                           |
| 13      | 3             | 1                                            | 1                                                                                                |
| 23      | 3 (3 PO)      | 1                                            | 1                                                                                                |
| 24      | 1             | 3                                            | 3                                                                                                |
| 66      | 2             | 2                                            | 1                                                                                                |

Dane jako minimalna dawka aktywna (MED., mg/kg)

c) Bramkowanie czuciowo-ruchowe w warunkach zaburzonych podaniem dizocilpiny (miara działania przeciwpowrotowego)

Bramkowanie czuciowo-ruchowe (ang. prepulse inhibition) polega na hamowaniu odpowiedzi (wzdrygnięcie ciała) na bodziec akustyczny o dużym natężeniu (puls) poprzez wcześniejszą ekspozycję na słabszy bodziec (pre-puls). Zaburzenia procesów bramkowania czuciowo-ruchowego, tj. filtrowania informacji, są charakterystyczną cechą schizofrenii.

Testy były przeprowadzane w dźwiękoszczelnych, wentylowanych klatkach instrumentalnych (Med Associates). Test składa się z adaptacji i testu właściwego (przeprowadzanego 24 godziny po adaptacji). W trakcie sesji (zarówno w trakcie adaptacji jak i testu właściwego) prezentowane są w przypadkowej kolejności następujące rodzaje bodźców: a) sam puls (intensywność: 120 dB, czas trwania: 40 ms), b) puls poprzedzany 100 ms wcześniej pre-pulsem (intensywność: 70, 73 i/lub 76 dB, czas trwania: 20 ms), c) sam pre-puls (intensywność: 70, 73 i/lub 76 dB, czas trwania: 20 ms), d) brak bodźców (no-stimulus, null trials). Każdy rodzaj bodźca powtarzany jest 4 razy. Przerwa pomiędzy poszczególnymi bodźcami trwa 20 s. Łączny czas trwania testu wynosi około 20 min.

Dla każdego szczura obliczono średnią amplitudę odpowiedzi na sam puls [P] i próbę prepuls-puls [PP], a PPI określono według wzoru:  $PPI (\%) = [(P - PP) / P] * 100$

Szczurom podawano nośnik lub badany związek w różnych czasach przed podaniem MK-801 (0,1 mg/kg, SC), który podawano 15 minut przed sesją testową.

d) Test przełączania uwagi w warunkach zaburzonych ketaminą (miara funkcji poznawczych zależnych od kory przedczołowej)

Test przełączania uwagi (ang. attentional set shifting task; ASST) pozwala na ocenę funkcji wykonawczych zależnych od prawidłowego funkcjonowania kory przedczołowej. Szczur musi zlokalizować nagrodę znajdującą się w jednej z dwóch miseczek, poprzez rozróżnienie zapachów, którymi oznaczone są miseczki lub rodzajów materiałów, pod którymi ukryta jest nagroda. Najistotniejszym elementem testu ASST jest etap zwany pomiędzy wymiarowym przełączeniem uwagi (ang. extradimensional set-shifting – ED), w którym dochodzi do zmiany reguł wyboru (np. już nie zapach a rodzaj materiału stanowi kryterium wiodące). Sprawność odpowiedzi zwierząt na tym etapie testu stanowi wskaźnik elastyczności poznawczej. Zaburzenia elastyczności poznawczej są charakterystycznym deficytem schizofrenii.

Badania przeprowadzono w zmodyfikowanej klatce (42 x 32 x 22cm) z białym drewnianym przepierzeniem dzielącym klatkę na dwie części (obszar wyboru). W trakcie badania, w każdym obszarze została umieszczona jedna miseczka o średnicy wewnętrznej 10,5 cm i głębokości 4 cm. Tuż przed użyciem, każda miseczka została skropiona 5  $\mu$ l innego zapachu (Dr. Oetker, Poland) nakładanego na bibułkę przymocowaną do jej zewnętrznej krawędzi. Nagroda (jedna trzecia chrupka Honey Nut Cheerio, Nestle) została umieszczona na dnie „pozytywnej” miseczki.

Dzień 1, habituacja: szczury były przyzwyczajane do aparatu i uczone odnajdywania nagrody w miseczkach wypełnionych trocinami, (czas trwania ok. 20 min).

Dzień 2, uczenie: szczury były uczone dwóch prostych dyskryminacji (ang. simple discrimination, SD). Szczury musiały nauczyć się kojarzyć nagrodę (Nestle Cheerio) z bodźcem zapachowym (arak vs. pomarańcza, obie miseczki wypełnione trocinami) i/lub materiałem wypełniającym miseczkę (kuleczki plastikowe vs. kamyki, bez zapachu). Czas trwania ok. 30 minut.

Dzień 3, testowanie: w jednej sesji testowej szczury poddawane były serii dyskryminacji. Testowanie było kontynuowane na każdym etapie, aż szczur osiągnął kryterium sześciu kolejnych poprawnych odpowiedzi. W prostej dyskryminacji (simple discrimination, SD), obejmującej tylko jedno kryterium wyboru, miseczki różniły się w jednym z dwóch wymiarów (np. zapach lub materiał). W kolejnym etapie (compound discrimination, CD), wprowadzony został drugi wymiar (nieistotny dla kryterium wyboru), ale bodziec prawidłowy nieprawidłowy pozostał niezmienny. W przypadku odwrócenia dyskryminacji (Rev1), wzorce i odpowiednie kryterium wiodące pozostały niezmiennione, lecz wcześniej prawidłowy bodziec był teraz nieprawidłowy. W przypadku wewnątrzwymiarowego przełączenia uwagi (ID), zastosowana była nowa para wzorców, ale odpowiednie wymiary były takie same. Dyskryminacja ID została następnie odwrócona (Rev 2), przez co wcześniej pozytywne bodźce stały się bodźcami negatywnymi. W przypadku pomiędzywymiarowego przełączenia uwagi (ED) ponownie wprowadzona została nowa para wzorców, lecz tym razem także kryterium wiodące uległo zmianie. Ostatnim etapem było odwrócenie (Rev 3) problemu dyskryminacji ED. Kolejność dyskryminacji zawsze była taka sama (np. SD, CD, Rev 1, ID, Rev 2, ED, Rev3). Czas trwania 120 minut.

Test ASST zaburzano podaniem 10 mg/kg ketaminy, (SC) 75 min przed doświadczeniem. Eksperymentalne związki podawano w różnym czasie przed wstrzyknięciem ketaminy.

e) Interakcje społeczne w warunkach zaburzenia ketaminą (miara „negatywnych” objawów schizofrenii)

Eksperymenty przeprowadzono „otwartym polu,, (długość x szerokość x wysokość: 57 x 67 x 30 cm) wykonanego z czarnego pleksiglasu. Podłoga aparatu była słabo oświetlona światłem pośrednim o natężeniu 18 Lux. Zachowanie szczurów rejestrowano za pomocą dwóch kamer umieszczonych nad areną i połączonych z rejestratorem Noldus MPEG 2.1. Filmy wideo były analizowane w trybie off-line przez Noldus Observer XT, wersja 10.5.

Procedura. Szczury były trzymane indywidualnie przez 5 dni przed rozpoczęciem procedury. W piątym dniu izolacji społecznej wszystkie szczury przeniesiono do pracowni eksperymentalnej i indywidualnie przystosowano do otwartego pola przez 7 minut. Następnie szczurom podano leki lub nośnik, ważono i połowę zwierząt barwiono fioletem gencjany (2% chlorek metylrosanilinium) na tylnej części ciała. W dniu testu (szósty dzień izolacji społecznej), na otwartej przestrzeni wolnego pola umieszczono dwa nieznane szczury o dopasowanej masie ciała (+/- 5 g), jeden biały, drugi pomalowany na fioletowo, a ich zachowanie rejestrowano przez 10 minut. Oba szczury w danej parze otrzymały takie sam lek. Czas interakcji społecznej mierzono oddzielnie dla każdego szczura i wyrażono jako sumaryczny wynik na każdą parę szczurów. Zaobserwowano następujące aktywne zachowania społeczne: wąchanie, społeczne pielęgnowanie, śledzenie, wspieranie.

Ketaminę w dawce 20 mg / kg (IP) podano 30 minut przed badaniem. Badane związki podano 30 minut przed podaniem ketaminy.

f) Warunkowa reakcja unikania (CAR)

Treningi i testy przeprowadzono w czterech aparatach (Med Associates, Inc, USA). Każdy aparat (44 x 21 x 18 cm) mieścił się w wentylowanych, izolowanych akustycznie kabinach i podzielony był na dwa przedziały o równej wielkości za pomocą drzwi gilotynowych. Szczury mogły swobodnie przemieszczać się z jednego przedziału do drugiego w każdej chwili. Miejsce zwierzęcia śledzono przez 8 fotokomórek w każdym z pudełek. Na ścianie przeciwległej do przedziału znajdowało się światło sygnalizacyjne.

Sesje treningowe i testowe rozpoczynały się od prezentacji bodźca warunkowego (CS, światło) przez 10 s, a następnie podawano bodziec bezwarunkowy (UCS, szok 0,25 mA na początku treningu

i 0,37 mA po zakończeniu treningu i podczas badań) przez maksymalnie 10 s. Procedura została powtórzona z 20 próbami dziennymi z interwałami międzyprobowymi od 20 do 40 sekund. Jeśli szczur przemieścił się z jednego przedziału do drugiego w ciągu 10 s prezentacji CS, szoku i odpowiedź ta została zapisana jako unikanie. Jeśli szczur pozostawał w tym samym przedziale przez ponad 10 sekund i przeskoczył na drugą stronę po otrzymaniu szoku, odpowiedź ta została zarejestrowana jako ucieczka. Jeśli szczury nie odpowiadały ani podczas 10 s CS, ani przez 10 s UCS, próba zakończyła się zarejestrowano brak reakcji. Potrzebne było około 12–15 sesji szkoleniowych (w ciągu 2–3 tygodni). Około 40% szczurów wykluczono podczas treningu. Test rozpoczęto, jeśli szczury osiągnęły stabilny poziom unikania w ciągu dwóch kolejnych dni powyżej 80%. Szczury były wielokrotnie wykorzystywane przez 4–7 dni w okresie bez leków pomiędzy testami.

Tabela 6. Wyniki dla wybranych związków w testach behawioralnych

| Związek\dawka<br>MED (mg/kg) | c) Bramkowanie<br>czuciowo-ruchowe w<br>warunkach zaburzonych<br>podaniem dizocilpiny | d) Test przełączania<br>uwagi w warunkach<br>zaburzonych ketaminą | e) Interakcje<br>społeczne w<br>warunkach<br>zaburzenia ketaminą | f) Warunkowa<br>reakcja unikania |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                              | Efekt przeciw-<br>psychotyczny                                                        | Funkcje poznawcze<br>zależne od kory<br>przedczołowej             | Miara objawów<br>„negatywnych”<br>schizofrenii                   | Efekt przeciw-<br>psychotyczny   |
| 13                           | NT                                                                                    | NT                                                                | 1                                                                | 3                                |
| 23                           | 9                                                                                     | 0.3                                                               | 3                                                                | 3                                |
| Haloperidol                  | NA (0.1-0.2)                                                                          | NA (0.01-0.1)*                                                    | NA (0.1)                                                         | 0.1                              |
| Sertindole (PO)              | NT                                                                                    | 2.5                                                               | NA (2.5)                                                         | 1.25                             |
| Clozapine                    | 5                                                                                     | NA (0.1-5.0)*                                                     | NA (1)                                                           | 1                                |
| Aripiprazole                 | NT                                                                                    | NT                                                                | 2                                                                | 0.5                              |
| Olanzapine                   | NT                                                                                    | NA (1.5-3.0)*                                                     | NT                                                               | 1                                |
| Ziprasidone                  | NT                                                                                    | NT                                                                | NA (1.0)                                                         | 1                                |

NT – nie testowany

NA – nieaktywny

\* (Rodefer et al., 2007)

#### Cytowana literatura

- Bojarski, A.J.; Cegła, M.T.; Charakchieva-Minol, S.; Mokrosz, M.J.; Maćkowiak, M.; Misztal, S.; Mokrosz, J.L. *Pharmazie* 1993, 48, 289–294.
- Dorjc, F.; Wess, J.; Lambrecht, G.; Tacke, R.; Mutschler, E.; Brann, M.R. *J. Pharmacol. Exp. Theor.* 1991, 256, 727–733.
- Forbes, I.T.; Douglas, S.; Gribble, A.D.; Ife, R.J.; Lightfoot, A.P.; Gamer, A.E.; Riley, G.J.; Jeffrey, P.; Stevens, A.J.; Stean, T.O.; Thomas, D.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 3341–34.
- Gallhofer B.; Jaanson, P.; Mittoux, A.; Tanghoj, P.; Lis, S.; Krieger, S. *Pharmacopsychiatry* 2007, 40, 275–286.
- Goff, D.C.; Hill, M.; Barch, D. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011, 99, 245–253.
- Greengrass, P.; Bremmer, R. *Eur. J. Pharmacol.* 1979, 55, 323–326.
- Holuj, M.; Popik, P.; Nikiforuk, A. Manuscript Submitted 20140130
- Leucht, S.; Corves, C.; Arbter, D.; Engel, R.R.; Li, C.; Davis, J.M. *Lancet* 2009, 373, 31–41.
- MacKenzie, R.G.; VanLeeuwen, D.; Pugsley, T.A.; Shih, Y-H.; Demaltos, S.; Tang, L.; Todd, R.D.; O'Malley, K.L. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 266, 79–85.
- Meltzer, H.Y. *Psychopharmacology (Berl.)* 1989, 99, SupphS 18–27.
- Miyamoto, S.; Miyake, N.; Jarskog, L.F.; Fleischhacker, W.W.; Lieberman, J.A. *Mol. Psychiatry* 2012, 17(12), 1206–1227.
- Nikiforuk, A. and Popik, P. *Psychopharmacology* 2012, 220, 65–74.

Nikiforuk, A. Rev. Neurosci. online 20140212: <http://www.degruyter.com/view/j/revneuro-ahead-of-print/revneuro-2014-0005/revneuro-2014-0005.xml>, 2014

Paluchowska, M.H.; Bugno, R.; Tatarczyńska, E.; Nikiforuk, A.; Lenda, T.; Chojnacka- Wójcik, E. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 7116–7125.

PerkinElmer Technical Data Sheet TDS-ES-313-M400UA-04 for Product No.: ES-313-M400UA  
Smit, M.J.; Timmerman, H.; Hijzlelendoom, J.C.; Fukui, H.; Leurs, R.; Brit. J. Pharmacol. 1996, 117, 1071–1080.

Riedel, M.; Schennach-Wolff, R.; Musil, R.; Dehning, S.; Cerovecki, A.; Opgen-Rhein, M.; Matz, J.; Seemuller, F.; Obermeier, M.; Engel, R. R.; Muller, N.; Molier, H.J.; Spellmann, I. Hum. Psychopharmacol. 2010, 25, 116–125.

Rodefer, J.S.; Nguyen, T.N.; Karlsson, J.J.; Amt, J. Neuropsychopharmacology 2008, 33, 2657–2666.

Siegel, M. and Beaulieu, A. A. J Autism Dev. Disord 2012, 42, 1592–1605.

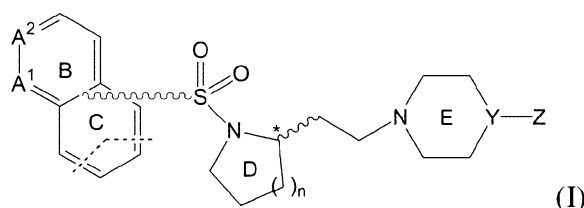
Stam, N.J.; Vanderheyden, P.; van Alebeek, C.; Klomp, J.; de Boer, T.; van Delft, A.M.; Olijve, W. Eur. J. Pharmacol. 1994, 269, 339–348.

Zajdel P.; Kurczab R.; Grychowska K.; Satala G.; Pawłowski M.; Bojarski A.J., Eur. J. Med. Chem., 2012a, 56, 348–60.

Zajdel, P.; Marciniec, K.; Maślankiewicz, A.; Satala, G.; Duszyńska, B.; Bojarski, A. J.; Partyka, A.; Jastrzębska-Więsek, M.; Wróbel, D.; Wesołowska, A.; Pawłowski, M. Bioorg. Med. Chem., 2012b, 20, 1545–1556.

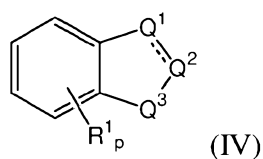
## Zastrzeżenia patentowe

### 1. Związek o wzorze ogólnym (I)



w którym:

- A<sup>1</sup> i A<sup>2</sup> są wybrane z grupy obejmującej atomy azotu i węgla, gdzie atom węgla jest opcjonalnie podstawiony halogenem, gdzie jeden z A<sup>1</sup> i A<sup>2</sup> oznacza atom azotu a drugi spośród A<sup>1</sup> i A<sup>2</sup> oznacza atom węgla opcjonalnie podstawiony halogenem,
- linia falista pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniami B/C oznacza wiązanie pojedyncze łączące atom siarki z nieprzyczółkowym atomem węgla, wybranym z grupy nieprzyczółkowych atomów węgla pierścienia B, które nie są podstawione halogenem oraz nieprzyczółkowymi atomami węgla pierścienia C usytuowanymi w sąsiedztwie przyczółkowych atomów węgla, tak że część pierścienia C odznaczona linią przerywaną pozostaje niepodstawiona,
- n oznacza liczbę całkowitą od 0 do 3 włącznie,
- gwiazdka oznacza chiralny atom węgla w pierścieniu D,
- linia falista przyłączona do pierścienia D oznacza pojedyncze wiązanie skierowane w dół lub ku górze, wyznaczając konfigurację R/S wymienionego chiralnego atomu węgla,
- Y oznacza atom azotu,
- Z oznacza jednowartościową grupę pochodzącą z układu pierścieni przez usunięcie atomu wodoru z nieprzyczółkowych atomów węgla, przy czym wymieniony układ pierścieni przedstawiono wzorem (IV)



w którym:

$Q^1$  jest wybrany spośród atomów azotu lub węgla,

$Q^2$  jest wybrany spośród atomów azotu lub węgla, wymieniony atom węgla może być opcjonalnie podstawiony ugrupowaniem okso,

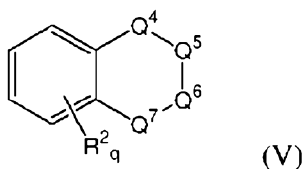
$Q^3$  jest wybrany spośród atomów azotu, węgla, tlenu, siarki,

przerywana linia - - - - oznacza wiązanie, przez co obecne jest wiązanie podwójne, chyba że  $Q^2$  jest atomem węgla podstawionym okso, wtedy brak jest przerywanej linii - - - -, a obecne jest wiązanie pojedyncze,

p oznacza 0 lub 1,

$R^1$  oznacza atom halogenu;

lub wspomniany układ pierścieni jest przedstawiony wzorem (V)



w którym

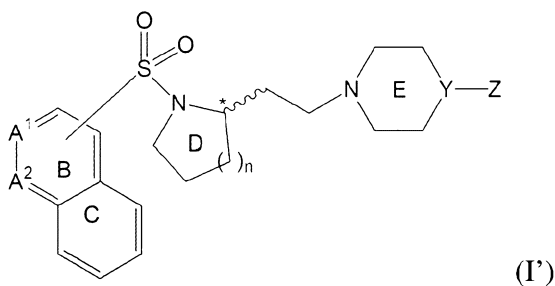
każdy z  $Q^4$  i  $Q^7$  oznacza atom wybrany spośród atomów azotu i tlenu,

każdy z  $Q^5$  i  $Q^6$  oznacza atom wybrany spośród atomów węgla opcjonalnie podstawionych ugrupowaniem okso, przy czym najwyżej jeden z  $Q^5$  i  $Q^6$  może być podstawiony ugrupowaniem okso,

q oznacza 0 lub 1,

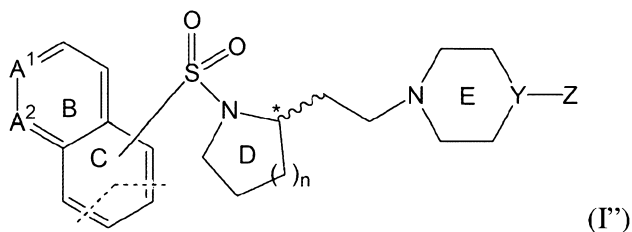
$R^2$  oznacza atom halogenu lub jego farmakologicznie dopuszczalna sól.

2. Związek według zastrz. 1, o wzorze (I')



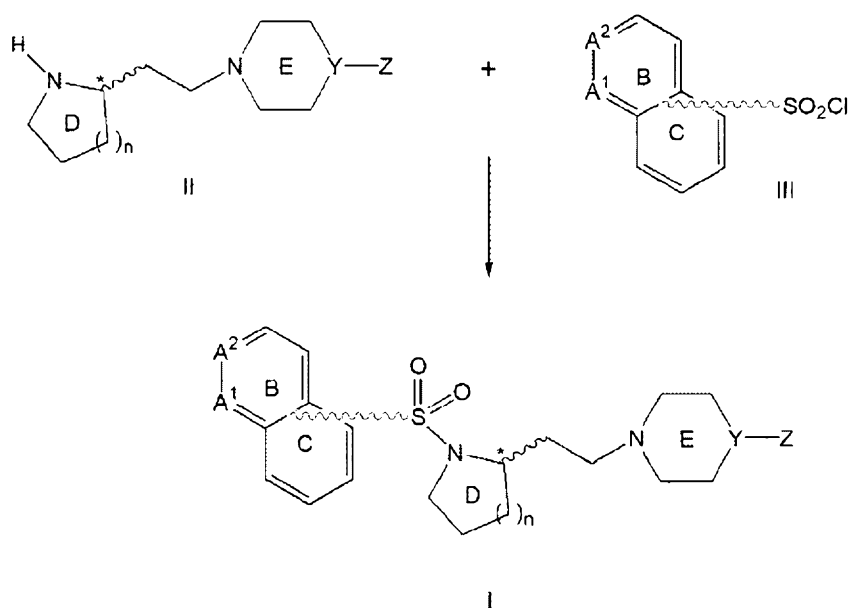
w którym  $A^1$  i  $A^2$ , n, gwiazdka, linia falista przyłączona do pierścienia D, Y i Z mają znaczenia jak określone powyżej, a linia pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniem B oznacza wiązanie pojedyncze łączące atom siarki z nieprzyczółkowym atomem węgla pierścienia B, który nie jest podstawiony halogenem.

3. Związek według zastrz. 1, o wzorze (I'')



- w którym A<sup>1</sup> i A<sup>2</sup>, n, gwiazdka, linia falista przyłączona do pierścienia D, Y i Z mają znaczenia jak określone w zastrzeżeniu 1, a linia pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniem C oznacza wiązanie pojedyncze łączące atom siarki z nieprzyczółkowym atomem węgla pierścienia C usytuowanymi w sąsiedztwie przyczółkowych atomów węgla, tak że część pierścienia C odznaczona linią przerywaną pozostaje niepodstawiona.
4. Związek według któregoś z zastrz. 1-3, gdzie Z oznacza grupę wybraną spośród 1-benzotiofen-4-ylo, 1-benzotiofen-3-ylo, 1H-benzimidazolu, 1H-indol-3-ilu, 1,2-benzoksazol-5-ilu, 6-fluoro-1,2-benzoksazol-3-ilu, 1,2-benzotiazol-3-ilu, 2-okso-2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-7-ilu, 2-okso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-ilu, 1,4-benzodioxan-5-ylo, 3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzodioxazin-8-ylo.
  5. Związek określony w zastrz. 4, wybrany spośród:
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)azetydyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,
    - (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)azetydyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,
    - (S)-3-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,
    - (S)-4-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,
    - (S)-5-((2-(2-(4-1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,
    - (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,
    - (S)-3-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,
    - (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,
    - (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[b]tiofen-4-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzoksazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-((1-Chloroizochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-1,2-benzotiazolu,
    - (S)-7-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-onu,
    - (S)-7-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-onu,
    - (S)-7-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)benz[d]oksazol-2(3H)-onu,
    - (S)-8-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b]oksazyn-3(4H)-onu,
    - (S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b][1,4]oksazyn-3(4H)-onu,
    - (S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b][1,4]oksazyn-3(4H)-onu,
    - (S)-8-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-ylo)etylo)piperazyn-1-ylo)-[b][1,4]oksazyn-3(4H)-onu,
    - (S)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo)-[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)chinoliny,
    - (S)-4-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioksan-5-ylo)piperazyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)izochinoliny

- (S)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioksan-5-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(1H-Benz[*d*]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-2-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-3-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-3-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)-1-chloroizochinoliny,  
 (R)-3-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-3-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-2-((2-(2-(4-(1H-Benz[*d*]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-3-((2-(2-(4-(1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-4-((2-(2-(4-(1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(1H-Indol-4-ilo)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)pirolidyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzoksazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-3-ylosulfonylo)pirolidyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)pirolidyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)pirolidyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioksan-5-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-4-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioksan-5-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioksan-5-yl)piperazyn-1-yl)etylo)pirolidyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)piperydyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)piperydyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-5-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)piperydyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-2-ylosulfonylo)piperydyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)piperydyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)piperydyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-5-ylosulfonylo)piperydyn-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(1H-Benz[*d*]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-yl)etylo)piperydyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (S)-4-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-3-yl)piperazyn-1-yl)etylo)piperydyn-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (S)-2-((2-(2-(4-(1H-Benz[*d*]imidazol-4-ilo)piperazyn-1-yl)etylo)piperydyn-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-5-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)azepan-1-yl)sulfonylo)chinoliny,  
 (R)-4-((2-(2-(4-(Benzo[*b*]tiofen-4-yl)piperazyn-1-yl)etylo)azepan-1-yl)sulfonylo)izochinoliny,  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Chinolino-5-ylosulfonylo)azepan-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu,  
 oraz  
 (R)-3-(4-(2-(1-(Izochinolino-4-ylosulfonylo)azepan-2-yl)etylo)piperazyn-1-yl)-1,2-benzotiazolu.
6. Sposób wytwarzania związku jak określono w którymkolwiek z zastrzeżeń 1–5, w którym podstawiona pochodna aminowa o wzorze II poddana jest reakcji z chlorkiem azynosulfonowym o wzorze III, z wytworzeniem związku o strukturze azynosulfonamidu o wzorze (I),



przy czym A<sup>1</sup> i A<sup>2</sup>, linia falista pomiędzy ugrupowaniem sulfonamidowym i pierścieniami B/C, n, gwiazdka, linia falista przyłącza ona do pierścienia D, Y i Z mają znaczenia jak określone w zastrzeżeniu 1, a spośród prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku, w obecności czynnika zasadowego.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że czynnik zasadowy jest wybrany spośród organicznych amin trzeciorzędowych, w szczególności organicznych amin trzeciorzędowych wybranych spośród trietyloaminy, N,N-diizopropyletyloaminy, oraz N-metylomorfoliny.
8. Sposób według zastrz. 6 lub 7, **znamienny tym**, że rozcieńczalnik jest wybrany spośród rozpuszczalników organicznych obejmujących halogenowane węglowodory i polarne aprotyczne rozpuszczalniki, w szczególności rozpuszczalniki organiczne wybrane spośród chlorku metylenu, chloroformu, N,N-dimetyloformamidu.
9. Związek określony w którymkolwiek z zastrz. 1–5 lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, do zastosowania w leczeniu chorób psychiatrycznych, zaburzeń lub stanów związanych z zaburzeniami układów dopaminergiczno/serotonergicznymi wybranych z grupy obejmującej schizofrenię, lęk, depresję, depresję maniacką, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia nastroju, migrenę, agresję, zaburzenia snu, chorobę Alzheimera, zaburzenia kognitywne związane z wiekiem, łagodne upośledzenie funkcji poznawczych, zaburzenia jedzenia, anoreksję, bulimię, ataki paniki, zespół nadpobudliwości psychoruchowej, zaburzenia deficytu uwagi, autyzm, chorobę Parkinsona, chorobę Huntingтона, wycofanie z nadużywania kokainy, etanolu, nikotyny lub benzodiazepin.
10. Związek do zastosowania według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jest stosowany w terapii skojarzonej z co najmniej jednym innym środkiem terapeutycznym do leczenia chorób psychiatrycznych, zaburzeń lub stanów związanych z zaburzeniami układów dopaminergicznego/serotonergicznego, którego podawanie następuje przed, równocześnie z podawaniem, lub po podaniu związku określonego w którymkolwiek z zastrz. 1–5.
11. Kompozycja farmaceutyczna obejmująca związek określony w którymkolwiek z zastrzeżeń od 1 do 5 lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól oraz farmaceutycznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik.