

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **023826**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.07.29

(21) Номер заявки
201491245

(22) Дата подачи заявки
2012.12.20

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

**(54) ДИГИДРОПИРИМИДИНИЗОХИНОЛИНОНЫ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ**

(31) 61/578,979

(32) 2011.12.22

(33) US

(43) 2014.10.30

(86) PCT/EP2012/076275

(87) WO 2013/092791 2013.06.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГАЛАПАГО НВ (BE)

(72) Изобретатель:

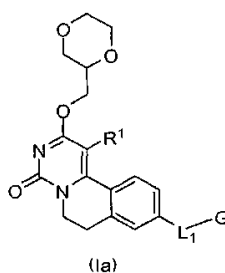
**Лабегер Фредерик Жильбер, Ньюсам
Грегори Джон Роберт, Алве Люк
Джонатан, Саньер Лоран Раймон
Морис (FR), Флетчер Стефен Роберт
(GB)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2007027661
JP-A-2011088847

(57) Соединение в соответствии с формулой (Ia)



где значения L_1 , G и R^1 описаны в настоящем документе. Изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (Ia), которые антагонистически воздействуют на сопряженный с G-белком рецептор GPR84, который вовлечен в воспалительные состояния, и к способам получения указанных соединений, к содержащим указанные соединения фармацевтическим композициям и способам профилактики и/или лечения воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы посредством введения соединения согласно настоящему изобретению.

B1**023826****023826****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые антагонистически воздействуют на сопряженный с G-белком рецептор GPR84, который вовлечен в воспалительные состояния.

Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных новых соединений, к содержащим указанные соединения фармацевтическим композициям и к способам профилактики и/или лечения воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы посредством введения соединения согласно настоящему изобретению.

Предпосылки создания настоящего изобретения

GPR84 был недавно выделен из В-клеток человека и охарактеризован (Wittenberger et al., 2001, J. Mol. Biol., 307, 799-813) как результат стратегии анализа данных с использованием маркерных экспрессируемых последовательностей, а также с использованием подхода к проведению полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR) с вырожденными праймерами, нацеленного на определение новых хемокиновых рецепторов, экспрессируемых на нейтрофилах (Yousefi S. et al. 2001, J. Leukoc. Biol.; 69, 1045-52).

GPR84 (также известный как EX33) оставался GPCR-рецептором-"сиротой" до идентификации среднецепочечных FFA с длиной углеродной цепи от 9 до 14 в качестве лигандов этого рецептора (Wang et al. (2006), J. Biol. Chem. 281:3457-64). Было описано, что GPR84 активируется каприновой кислотой (C10:0), ундекановой кислотой (C11:0) и лауриновой кислотой (C12:0) со значениями активности, равными 5, 9 и 11 мкМ соответственно. Также были описаны две малые молекулы, обладающие некоторой агонистической активностью в отношении GPR84: 3,3'-дииндолилметан (DIM) (Wang et al. (2006), J. Biol. Chem. 281:3457-64) и эмбелин (WO 2007/027661).

Было показано, что GPR84 экспрессируется на иммунных клетках, по меньшей мере, без ограничения, на полиморфоядерных лейкоцитах (PMN), нейтрофилах, моноцитах, Т-клетках, В-клетках. (Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464, Yousefi et al., 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69, 1045-1052, Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153, WO 2007/027661 A2). Более высокие по сравнению с Т-клетками и В-клетками уровни GPR84 были измерены в нейтрофилах и эозинофилах. Экспрессия GPR84 была продемонстрирована в тканях, которые могут участвовать в развитии воспалительного ответа, таких как легкие, селезенка, костный мозг.

Например, в недавнем обзоре Du Bois описал текущее состояние способов лечения легочных интерстициальных заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (IPF). Существует почти 300 различных травматических или воспалительных причин интерстициального заболевания легких, которые могут приводить к диффузному рубцеванию легких, и в начальных стадиях IPF, по-видимому, участвует в воспалении (Du Bois, 2010, Nat Rev Drug Discovery, 9, 129), и с успехом могут быть использованы комбинированные виды лечения с привлечением противовоспалительной терапии.

Экспрессия GPR84 существенно активировалась в моноцитах/макрофагах после LPS стимуляции (Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464).

Нокаутные (КО) по GPR84 мыши жизнеспособны и неотличимы от однопометных контрольных животных дикого типа (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Сообщалось, что пролиферация Т- и В-клеток в ответ на различные митогены остается нормальной у мышей, дефицитных по GPR84 (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153).

Дифференцированные Т-хелперы 2 (Т_h2) от нокаутных по GPR84 мышей секретируют более высокие уровни трех основных Т_h2 цитокинов - IL-4, IL-5, IL-13 - по сравнению с однопометными контрольными животными дикого типа. Напротив, продукция Т_h1 цитокина INF γ дифференцированными Т_h1 Т-клетками от нокаутных по GPR84 и однопометных контрольных животных дикого типа была сходна (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153).

Кроме того, каприновая кислота, ундекановая кислота и лауриновая кислота зависимо от дозы увеличивали секрецию субъединицы р40 интерлейкина-12 (IL-12 р40) в макрофагоподобных клетках мышей RAW2 64.7, стимулированных LPS. Провоспалительный цитокин IL-12 играет ключевую роль в усилении клеточно-опосредованного иммунитета для уничтожения патогенов путем индукции и поддержания реакций Т-хелперов 1 (Т_h1) и ингибирования реакций Т-хелперов 2 (Т_h2). Среднецепочечные FFA могут влиять на баланс Т_h1/Т_h2 посредством их прямых воздействий на GPR84.

Berry et al. обнаружили в цельной крови транскрипционную сигнатурную последовательность из 393 генов для активного туберкулеза (TB) (Berry et al., 2010, Nature, 466, 973-979). GPR84 являлся частью такой транскрипционной сигнатурной последовательности из 393 генов для активного TB, что указывает на возможную роль GPR84 в инфекционных заболеваниях.

Экспрессия GPR84 также была описана в микроглие, первичных иммунных эффекторных клетках центральной нервной системы (ЦНС) миеломонитарного происхождения (Bouchard et al., 2007, Glia, 55:790-800). Согласно наблюдениям на периферических иммунных клетках экспрессия GPR84 в микро-

глие была высокоиндуцируема в условиях воспаления, например при обработке $\text{TNF}\alpha$ и IL-1 , но также заметна при эндотоксемии и экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (EAE), что предполагает роль в нейровоспалительных процессах. Такие результаты наводят на мысль, что GPR84 был бы активирован в ЦНС не только при эндотоксемии и рассеянном склерозе, но также и при всех неврологических состояниях, при которых продуцируются провоспалительные цитокины $\text{TNF}\alpha$ или IL-1b , включая повреждение головного мозга, инфекцию, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD).

Экспрессия GPR84 также наблюдалась в адипоцитах, и было показано, что она усиливается воспалительными стимулами (Nagasaki et al., 2012). Такие результаты наводят на мысль, что GPR84 возникает в адипоцитах в ответ на продуцируемый инфильтрирующими макрофагами $\text{TNF}\alpha$ и усиливает порочный круг между ожирением и диожирением, а потому ингибирование активности GPR84 может быть полезно для лечения эндокринных и/или метаболических заболеваний.

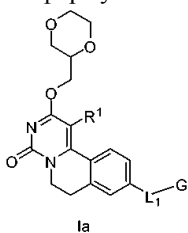
Таким образом, настоящее изобретение относится к новым соединениям, методикам их приготовления и к использованию их при приготовлении лекарственного средства для лечения воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы.

Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к новым дигидропиримидинизохинолиновым соединениям, которые антагонистически воздействуют на GPR84 и которые потенциально применимы для лечения воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы.

Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, к содержащим указанные соединения фармацевтическим композициям и к способам лечения воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы.

Соответственно, согласно первому аспекту настоящего изобретения, раскрыто соединение согласно настоящему изобретению, характеризующееся формулой Ia



где R^1 представляет собой H, Me или галоген;

L_1 отсутствует или представляет собой -O-, -S- или $-\text{NR}^{4a}-$;

G представляет собой R^2 , $-\text{W}-L_2-R^2$ или $-\text{W}-L_3-R^3$;

W представляет собой C_{1-4} алкилен, C_{2-4} алкенилен, содержащий одну двойную связь, или C_{2-4} алкинилен, содержащий одну тройную связь;

L_2 отсутствует или представляет собой -O-;

R^2 представляет собой

H,

C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из OH, галогена, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, и фенила;

C_{4-7} циклоалкенил, содержащий одну двойную связь;

5-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий одну двойную связь и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими независимо выбранными R^5 группами;

4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и

О, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁵ группами;

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами; или

C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁶ группами;

L₃ представляет собой -NR^{4b}-;

R³ представляет собой

C₁₋₄алкил, замещенный C₆₋₁₀арилом, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или 5-10-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами,

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или

C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами;

каждый R^{4a} и R^{4b} независимо выбирают из H, C₁₋₄алкила и C₃₋₇циклоалкила;

R⁵ представляет собой оксо или R⁶;

R⁶ представляет собой

ОН,

галоген,

-NO₂,

C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и ОН,

C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и ОН,

C₃₋₇циклоалкил,

-C(=O)OR⁸,

-C(=O)NR⁹R¹⁰,

-NHC(=O)-C₁₋₄алкил,

-CN,

фенил,

-О-фенил,

4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими независимо выбранными C₁₋₄алкилами, C₁₋₄алкокси, CN, галогенами и -C(=O)OR¹¹;

R⁷ представляет собой C₁₋₄алкил или галоген;

каждый из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтический носитель, наполнитель или разбавитель. Кроме того, соединение согласно настоящему изобретению, применяемое в фармацевтических композициях и способах лечения, раскрытых в настоящем документе, является фармацевтически приемлемым в приготовлении и использовании. Согласно этому аспекту настоящего изобретения фармацевтическая композиция может дополнительно содержать другие активные ингредиенты, подходящие для применения в сочетании с соединением согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к новым соединениям согласно настоящему изобретению для применения в терапии.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, восприимчивого к состоянию или страдающего от состояния из числа перечисленных в настоящем документе и в особенности от состояния, которое могло бы быть ассоциировано с aberrантной активностью GPR84 и/или aberrантной экспрессией GPR84 и/или aberrантным распределением GPR84, например от воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы, где такой способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению для использования при лечении или профилактике состояния из числа перечисленных в настоящем документе, в частности от состояния, которое могло бы быть ассоциировано с aberrантной активностью GPR84, и/или aberrантной экспрессией GPR84, и/или aberrантным распределением

ем GPR84, например воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы.

Согласно дополнительным аспектам настоящее изобретение относится к способам синтеза соединения согласно настоящему изобретению с типовыми протоколами и путями синтеза, раскрытыми в настоящем документе.

Соответственно, основной целью настоящего изобретения является обеспечение соединением согласно настоящему изобретению, которое может модифицировать активность GPR84 и предупреждать или лечить, тем самым, любые состояния, причина которых могла бы быть связана с такой активностью.

Дополнительной целью настоящего изобретения является обеспечение соединением согласно настоящему изобретению, которое может лечить или облегчать состояния, или заболевания, или их симптомы, такие как воспалительные состояния (например, воспалительные заболевания кишечника (IBD), ревматоидный артрит, васкулит, заболевания легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) и интерстициальные заболевания легких (например, идиопатический легочный фиброз (IPF))), нейровоспалительные состояния, инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, эндокринные и/или метаболические заболевания и/или заболевания с нарушением функций клеток иммунной системы, причина которых могла бы быть связана с активностью, и/или экспрессией, и/или распределением GPR84.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтическими композициями, которые могли бы быть использованы для лечения или профилактики различных болезненных состояний, включая заболевания, ассоциированные с aberrантной активностью GPR84, и/или aberrантной экспрессией GPR84, и/или aberrантным распределением GPR84, таких как воспалительные состояния (например, воспалительные заболевания кишечника (IBD), ревматоидный артрит, васкулит, заболевания легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) и интерстициальные заболевания легких (например, идиопатический легочный фиброз (IPF))), нейровоспалительные состояния, инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, эндокринные и/или метаболические заболевания и/или заболевания с нарушением функций клеток иммунной системы.

Другие цели и преимущества станут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения последующего подробного описания.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения.

Предполагается, что следующие термины имеют значения, представленные ниже вместе с ними, и применимы для понимания описания и определенного объема настоящего изобретения.

Если не указано иное, то при описании настоящего изобретения, которое может включать соединения, содержащие такие соединения фармацевтические композиции и способы применения таких соединений и композиций, следующие термины, если присутствуют, характеризуются следующими значениями. Также следует понимать, что при описании в настоящем документе любой из фрагментов, определенный ниже в настоящем документе, может быть замещен целым рядом заместителей и что подразумевается, что соответствующие определения включают в себя такие замещенные фрагменты в пределах их объема, как изложено ниже. Если не определено иное, то термин "замещенный" подлежит определению, как изложено ниже. Кроме того, следует понимать, что при использовании в настоящем документе термины "группы" и "радикалы" могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

Формы единственного числа могут использоваться в настоящем документе применительно к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере к одному) из грамматических объектов изобретения. В качестве примера "аналог" означает один аналог или более чем один аналог.

"Алкил" означает неразветвленный или разветвленный алифатический углеводород, содержащий указанное число атомов углерода. Конкретные алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. "Разветвленный" означает, что одна или несколько алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к неразветвленной алкильной цепи. Конкретные алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил и 1,2-диметилбутил. Конкретные алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода.

"Алкилен" относится к двухвалентным алкановым радикалам, содержащим указанное число атомов углерода, в частности от 1 до 6 атомов углерода, более конкретно от 1 до 4 атомов углерода, которые могут быть неразветвленными или разветвленными. Примерами этого термина являются такие группы, как метилен ($-\text{CH}_2-$), этилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), изомеры пропилена (например, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) и т.п.

"Алкенилен" относится к двухвалентным алкеновым радикалам, содержащим указанное число атомов углерода и указанное число двойных связей, в частности от 2 до 6 атомов углерода, более конкретно

от 2 до 4 атомов углерода, которые могут быть неразветвленными или разветвленными. Примерами этого термина являются такие группы, как $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ и $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$.

"Алкинилен" относится к двухвалентным алкиновым радикалам, содержащим указанное число атомов углерода и указанное число тройных связей, в частности от 2 до 6 атомов углерода, более конкретно от 2 до 4 атомов углерода, которые могут быть неразветвленными или разветвленными. Примерами этого термина являются такие группы, как $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$.

"Алкокси" относится к группе О-алкил, где алкильная группа содержит указанное число атомов углерода. В частности, термин относится к группе $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил. Конкретные алкоксигруппы представляют собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. Конкретные алкоксигруппы представляют собой низшие алкокси, т.е. содержащие от 1 до 6 атомов углерода.

Дополнительные конкретные алкоксигруппы содержат от 1 до 4 атомов углерода.

"Амино" относится к радикалу $-\text{NH}_2$.

"Арил" относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, полученной путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. В частности, арил относится к ароматической кольцевой структуре, моноциклической или полициклической, которая включает в себя указанное число кольцевых атомов. Конкретные арильные группы содержат от 6 до 10 кольцевых атомов. Если арильная группа представляет собой моноциклическую кольцевую систему, то предпочтительно она содержит 6 атомов углерода. Конкретные арильные группы включают в себя фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил.

"Карбокси" относится к радикалу $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

"Циклоалкил" относится к циклическим неароматическим гидрокарбильным группам, содержащим указанное число атомов углерода. Конкретные циклоалкильные группы содержат от 3 до 7 атомов углерода. В качестве примера такие циклоалкильные группы включают в себя моноциклические структуры, такие как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

"Циано" относится к радикалу $-\text{CN}$.

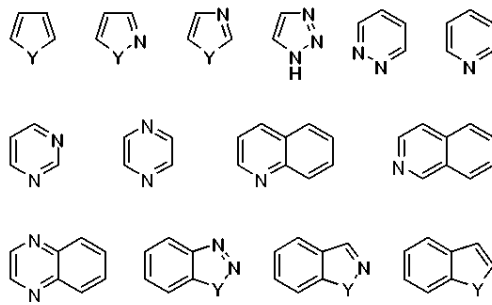
"Галоид" или "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) и йоду (I). Конкретные галогеновые группы представляют собой либо фтор, либо хлор.

"Гетеро", используемый при описании соединения или присутствующей в соединении группы, означает, что один или несколько атомов углерода в соединении или группе были заменены гетероатомом азота, кислорода или серы. "Гетеро" может применяться в отношении любой из описанных выше гидрокарбильных групп, таких как алкил, например гетероалкил, циклоалкил, например гетероциклоалкил, арил, например гетероарил, и т.п., содержащих от 1 до 5 и, в частности, от 1 до 3 гетероатомов.

"Гетероарил" означает ароматическую кольцевую структуру, моноциклическую или полициклическую, которая включает в себя один или несколько гетероатомов и указанное число кольцевых атомов. Конкретные гетероарильные группы содержат от 5 до 10 кольцевых атомов или 5 или 6 кольцевых атомов. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или бициклическую структуру, образованную конденсированными 5- или 6-членными кольцами или двумя конденсированными 6-членными кольцами, или, в качестве дополнительного примера, двумя конденсированными 5-членными кольцами. Каждое кольцо может содержать до четырех гетероатомов, обычно выбираемых из азота, серы и кислорода. Как правило, гетероарильное кольцо будет содержать до 4 гетероатомов, более типично до 3 гетероатомов, более обычно до 2 гетероатомов, например 1 гетероатом. Согласно одному варианту осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой атом азота. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как, например, в случае имидазола или пиридина, или по существу неосновными, как, например, в случае азота индола или пиррола. Число основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые аминокзаместители в кольце, будет меньше пяти. Примеры 5-членных моноциклических гетероарильных групп включают в себя, без ограничения, пиррольные, фурановые, тиофеновые, имидазольные, фуразановые, оксазоловые, оксадиазоловые, оксатриазоловые, изоксазоловые, тиазольные, изотиазольные, пиразольные, триазольные и тетразольные группы. Примеры 6-членных моноциклических гетероарильных групп включают в себя, без ограничения, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и триазин. Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих 5-членное кольцо, конденсированное с другим 5-членным кольцом, включают в себя, без ограничения, имидазотиазол и имидазоимидазол. Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих 6-членное кольцо, конденсированное с 5-членным кольцом, включают в себя, без ограничения, бензофурановые, бензтиофеновые, бензимидазоловые, бензоксазоловые, изобензоксазоловые, бензоизоксазоловые, бензотиазоловые, бензоизотиазоловые, изобензофурановые, индоловые, изоиндоловые, изоиндолоновые, индолизиновые, индолиновые, изоиндолиновые, пуриновые (например, адениновые, гуаниновые), индазоловые, пиразолопириимидиновые, триазолопириимидиновые, бензодиксоловые и пиразолопиридиновые группы. Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных 6-членных кольца, включают в себя, без ограничения, хинолиновые, изохинолиновые, хромановые, тioxромановые, хроме-

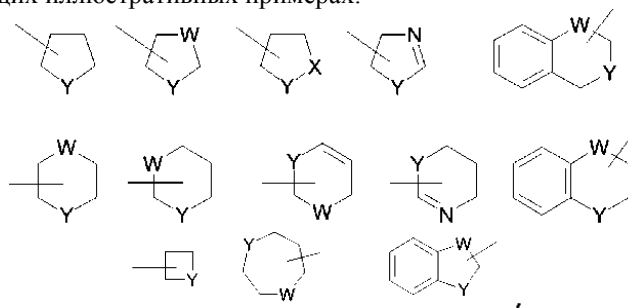
новые, изохроменовые, хромановые, изохромановые, бензодиоксановые, хинолизиновые, бензоксазиновые, бензодиазиновые, пиридопиридиновые, хиноксалиновые, хиназолиновые, циннолиновые, фталазиновые, нафтиридиновые и птериридиновые группы. Конкретные гетероарильные группы представляют собой группы, полученные из тиюфена, пиррола, бензотиюфена, бензофурана, индола, пиридина, хинолина, имидазола, оксазола и пиазина.

Примеры типичных гетероариллов включают в себя следующее:



где каждый Y выбирают из $>C=O$, NH, O и S.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклоалкил" относится к стабильному гетероциклическому неароматическому кольцу и/или кольцам, содержащим один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, конденсированных с ними, причем группа содержит указанное число кольцевых атомов. Конкретные гетероциклоалкильные группы содержат от 4 до 10 кольцевых атомов, или от 5 до 7 кольцевых атомов, или 5 или 6 кольцевых атомов. Гетероциклоалкильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или бициклическую структуру, образованную конденсированными 5- или 6-членными кольцами или двумя конденсированными 6-членными кольцами, или, в качестве дополнительного примера, двумя конденсированными 5-членными кольцами. Каждое кольцо может содержать до четырех гетероатомов, обычно выбираемых из азота, серы и кислорода. Как правило, гетероциклоалкильное кольцо будет содержать до 4 гетероатомов, более типично до 3 гетероатомов, более обычно до 2 гетероатомов, например один гетероатом. Согласно одному варианту осуществления гетероциклоалкильное кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой атом азота. Конденсированная гетероциклическая кольцевая система может включать в себя карбоциклические кольца и должна включать в себя только одно гетероциклическое кольцо. Примеры гетероциклических колец включают в себя, без ограничения, морфолин, пиперидин (например, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (например, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), пирролидон, пиран (2H-пиран или 4H-пиран), дигидротиофен, дигидропиран, дигидрофуран, дигидротиазол, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, диоксан, тетрагидропиран (например, 4-тетрагидропиранил), имидазолин, имидазолидинон, оксазолин, тиазолин, 2-пиазолин, пиазолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Дополнительные примеры включают в себя тиоморфолин и его S-оксид и S,S-диоксид (в частности, тиоморфолин). Другие дополнительные примеры включают в себя азетидин, пиперидон, пиперазон и N-алкилпиперидины, такие как N-метилпиперидин. Конкретные примеры гетероциклоалкильных групп представлены в следующих иллюстративных примерах:



где каждый W выбирают из CH_2 , NH, O и S;
каждый Y выбирают из NH, O, CO, SO_2 и S.

"Гидроксиль" относится к радикалу -OH.

"Нитро" относится к радикалу -NO₂.

"Замещенный" относится к группе, в которой один или несколько атомов водорода независимо заменены одинаковым(и) или разным(и) заместителем(ями).

"Тиол" относится к группе -SH.

"Тиоалкокси" относится к группе -SR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой алкильную группу с указанным числом атомов углерода. В частности, тиоалкоксигруппы, где R¹⁰ представляет собой C₁-C₆-алкил. Конкретные тиоалкоксигруппы представляют собой тиометокси, тиоэтокси, n-тиопропокси, тиоизопропокси,

н-тиобутокс, трет-тиобутокс, втор-тиобутокс, н-тиопентокс, н-тиогексокс и 1,2-диметилтиобутокс. Конкретные тиаалкоксигруппы представляют собой низшие тиаалкокс, т.е. содержащие от 1 до 6 атомов углерода. Дополнительные конкретные тиаалкоксигруппы содержат от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный одним или несколькими" относится к 1-4 заместителям. Согласно одному варианту осуществления он относится к 1-3 заместителям. Согласно дополнительным вариантам осуществления он относится к 1-2 заместителям. Согласно дополнительному варианту осуществления он относится к одному заместителю.

Среднему специалисту в области органического синтеза следует понимать, что максимальное число гетероатомов в стабильном химически осуществимом гетероциклическом или ароматическом или неароматическом кольце определяется размером кольца, степенью ненасыщения и валентностью гетероатомов. В общем случае гетероциклическое кольцо может содержать от 1 до 4 гетероатомов, поскольку гетероароматическое кольцо является химически осуществимым и стабильным.

"Фармацевтически приемлемый" означает одобренные или достойные одобрения контрольным органом федерального или государственного правительства или соответствующим органом в отличных от США странах, или перечисленные в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее, для применения в отношении животных и, более конкретно, людей.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными и могут представлять собой кислотно-аддитивные соли неорганических или органических кислот и основно-аддитивные соли. В частности, такие соли включают в себя:

(1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, цикlopentanпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидрокибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксизтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфокислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфокислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная капроновая кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или

(2) соли, образованные, если кислый протон в исходном соединении либо замещен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия, либо образует координационную связь с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п.

Соли дополнительно включают в себя в качестве примера соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п.; и если соединение содержит основные функциональные группы, - то соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тарtrat, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. Термин "фармацевтически приемлемый катион" относится к приемлемому катиону-противоиону кислой функциональной группы. Примерами таких катионов являются катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к разбавителю, вспомогательному средству, наполнителю или носителю, с которым водят соединение согласно настоящему изобретению.

"Пролечарства" относятся к соединениям, включающим в себя производные соединений согласно настоящему изобретению, которые содержат расщепляемые группы и становятся в результате сольволиза и в физиологических условиях соединениями согласно настоящему изобретению, фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают в себя, без ограничения, сложноэфирные производные холина и т.п., сложные эфиры N-алкилморфолина и т.п.

"Сольват" относится к формам соединения, которые связаны с растворителем, обычно путем реакции сольволиза. Такая физическая ассоциация включает в себя водородное связывание. Традиционные растворители включают в себя воду, этанол, уксусную кислоту и т.п. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, например, в кристаллической форме и могут быть сольватированы или гидратированы. Подходящие сольваты включают в себя фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, и дополнительно включают в себя стехиометрические сольваты и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях будет возможно выделить сольват, например если в состав кристаллической решетки кристаллического твердого вещества включены одна или несколько молекул растворителя. "Сольват" охватывает как фазу раствора, так и изолируемые сольваты. Типичные сольваты включают в себя гидраты, этаноляты и метаноляты.

Термин "субъект" включает в себя людей. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо в настоящем документе.

Термин "эффективное количество" означает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для воздействия такого лечения на такое заболевание. "Эффективное количество" может варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, веса и т.п. субъекта, подлежащего лечению.

Термин "предотвращать" или "предотвращение" относится к снижению риска возникновения или развития заболевания или нарушения (т.е. является причиной отсутствия развития по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания у субъекта, который мог бы подвергнуться воздействию средства, вызывающего заболевание, или предрасположенного к заболеванию до начала заболевания).

Термин "профилактика" связан с термином "предотвращение" и относится к показателю или методике, целью которых является скорее предотвращение, чем лечение или излечение заболевания. Неограничивающие примеры профилактических мер могут включать в себя введение вакцин; введение низкомолекулярного гепарина стационарным пациентам при риске тромбоза в связи, например, с иммобилизацией и введение антималярийного средства, такого как хлорохин, перед посещением географического региона, в котором малярия эндемична или риск заражения малярией высок.

Термин "проведение лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения согласно одному варианту осуществления относится к облегчению заболевания или нарушения (т.е. купирование заболевания или снижение проявления, продолжительности или тяжести по меньшей мере одного из его клинических симптомов). Согласно другому варианту осуществления термин "проведение лечения" или "лечение" относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не очевиден для субъекта. Согласно еще одному другому варианту осуществления термин "проведение лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения, как физически (например, стабилизация явного симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра), или и к тому и к другому. Согласно другому варианту осуществления термин "проведение лечения" или "лечение" относится к замедлению прогрессирования заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "воспалительное(ые) состояние(я)" относится к группе состояний, включающей в себя ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный идиопатический артрит, васкулит, псориаз, подагру, аллергическое заболевание дыхательных путей (например, бронхиальная астма, ринит), воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит) и болезненные состояния, вызванные эндотоксином (например, осложнения после коронарного шунтирования или хронические эндотоксические состояния, способствующие, например, хронической сердечной недостаточности). В частности, указанный термин относится к ревматоидному артриту, аллергическому заболеванию дыхательных путей (например, бронхиальная астма) и воспалительным заболеваниям кишечника.

Используемый в настоящем документе термин "инфекционные заболевания" относится к бактериальным инфекционным заболеваниям и включает в себя, без ограничения, такие состояния, как сепсис, септицемия, эндотоксемия, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), гастрит, энтерит, энтероколит, туберкулез и другие инфекции с участием, например, штаммов *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* или энтеробактерий.

Используемый в настоящем документе термин "аутоиммунное(ые) заболевание(я)" относится к группе заболеваний, включающей в себя обструктивное заболевание дыхательных путей (включая состояния, такие как COPD (хроническая обструктивная болезнь легких)), псориаз, бронхиальную астму (например, врожденная бронхиальная астма, приобретенная бронхиальная астма, пылевая бронхиальная астма, бронхиальная астма у детей), в частности хроническую или запущенную бронхиальную астму (например, поздняя бронхиальная астма и гиперчувствительность дыхательных путей), бронхит, включая бронхиальную астму, системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз, сахарный диабет I типа и ассоциированные с ним осложнения, атопическую экзему (атопический дерматит), контактный дерматит и другие экзематозные дерматиты, васкулит, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), атеросклероз и боковой амиотрофический склероз. В частности, указанный термин относится к COPD, бронхиальной астме, псориазу, системной красной волчанке, сахарному диабету I типа, васкулиту и воспалительному заболеванию кишечника.

Используемый в настоящем документе термин "эндокринное(ые) и/или метаболическое(ие) заболевание(я)" относится к группе состояний с чрезмерной или недостаточной продукцией некоторых гормонов в организме, тогда как метаболические нарушения влияют на способность организма перерабатывать некоторые питательные вещества и витамины. Эндокринные нарушения включают в себя, среди прочих, гипотиреоз, врожденную гиперплазию надпочечников, заболевания паращитовидной железы, сахарный диабет, заболевания надпочечников (включая синдром Кушинга и болезнь Аддисона) и дисфункцию яичников (включая синдром поликистозных яичников). Некоторые примеры метаболических нарушений включают в себя муковисцидоз, фенилкетонурию (PKU), сахарный диабет, гиперлипидемию, подагру и рахит.

Используемый в настоящем документе термин "заболевания с нарушением функций клеток иммунной системы" включает в себя состояния с такими симптомами, как рецидивирующие и затяжные вирусные и бактериальные инфекции и медленное выздоровление. Другими видимыми симптомами могут являться неспособность к уничтожению паразитов, дрожжей и бактериальных патогенов в кишечнике или во всем организме.

Используемый в настоящем документе термин "нейровоспалительные состояния" относится к заболеваниям или нарушениям, характеризующимся внезапными неврологическими поражениями, ассоциированными с воспалением, демиелинизацией и повреждением аксонов, и включает в себя, без ограничения, такие состояния, как синдром Гийена-Барре (GBS), рассеянный склероз, аксональную дегенерацию, аутоиммунный энцефаломиелит.

Подразумевается, что "соединение(я) согласно настоящему изобретению" и эквивалентные выражения включают в себя соединения формул(ы), описанные в настоящем документе, причем выражение включает в себя фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например, гидраты, и сольваты фармацевтически приемлемых солей, если это позволяет контекст. По аналогии, подразумевается, что ссылка на промежуточные продукты, заявлены ли они сами по себе или нет, включает в себя их соли и сольваты, если это позволяет контекст.

Если в настоящем описании упомянуты диапазоны, например, без ограничения, C₁₋₆алкил, то указание диапазона следует понимать как способ задания каждого представителя указанного диапазона.

Другие производные соединений согласно настоящему изобретению обладают активностью и в форме кислоты, и в форме кислого производного, но чувствительная к действию кислоты форма обычно обеспечивает преимущества в плане растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., Bundgard, H. Design of Prodrugs, p. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Пролекарства включают в себя кислые производные, хорошо известные практикам в данной области техники, например, такие как сложные эфиры, полученные путем взаимодействия исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, полученные путем взаимодействия исходной кислоты с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Особенно применимыми пролекарствами являются простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, полученные по боковым кислотным группам соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях желательно получение пролекарств по типу двойного сложного эфира, таких как сложные (ацилокси)алкильные эфиры или сложные ((алкоксикарбонил)окси)алкильные эфиры. Особенно применимыми пролекарствами являются сложные C₁-C₈-алкильные и замещенные или незамещенные C₆-C₁₀-арильные эфиры соединений согласно настоящему изобретению.

Используемый в настоящем документе термин "изотопический вариант" относится к соединению, которое содержит несвойственные пропорции изотопов одного или нескольких атомов, которые составляют такое соединение. Например, "изотопический вариант" соединения может содержать один или несколько нерадиоактивных изотопов, таких как, например, дейтерий (²H или D), углерод-13 (¹³C), азот-15 (¹⁵N) или т.п. Следует понимать, что в соединении с такой изотопной заменой следующие атомы, при наличии, могут варьировать, так что, например, любой водород может представлять собой ²H/D, любой углерод может представлять собой ¹³C или любой азот может представлять собой ¹⁵N, и что наличие и замена таких атомов может определяться в пределах уровня техники. По аналогии, настоящее изобретение может включать получение изотопических вариантов с радиоактивными изотопами в том случае, например, когда полученные в результате соединения могут быть использованы для изучения распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные соединения трития, т.е. ³H, и углерода-14, т.е. ¹⁴C, особенно применимы в этих целях ввиду простоты их включения в состав соединения и готовых средств обнаружения. Кроме того, могут быть получены такие соединения, которые замещены позитронно-активными изотопами, такими как ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O и ¹³N, и они будут применимы при позитронно-эмиссионных томографических (PET) исследованиях для определения степени занятости рецептора субстратом.

Подразумевается, что все изотопические варианты соединений, представленных в настоящем документе, радиоактивные они или нет, охватываются объемом настоящего изобретения.

Также следует понимать, что соединения, характеризующиеся одинаковой молекулярной формулой, но отличающиеся по природе или последовательности связывания их атомов или по расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, отличающиеся по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами".

Стереоизомеры, которые не являются зеркальным изображением друг друга, называются "диастереомерами", а стереоизомеры, которые являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга, называются "энантиомерами". Если соединение содержит асимметрический центр, например, связанный с четырьмя различными группами, то возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией своего асимметрического центра и описан посредством правил R- и S-последовательностей Кана и Прелога или способом, при котором молекула вращает плоскость поляризованного света и обозначается как правовращающая или левовращающая (т.е. как (+) или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде смеси энантиомеров.

тиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется "рацемической смесью".

"Таутомеры" относятся к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы конкретной структуры соединения и которые варьируют при смещении атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии посредством движения π -электронов и атома (обычно H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро взаимно превращаются при обработке или кислотой, или основанием. Другим примером таутомерии является аци- и нитроформы фенилнитрометана, которые аналогичным образом образуются при обработке кислотой или основанием.

Таутомерные формы могут иметь отношение к обретению представляющим интерес соединением оптимальной химической активности и биологической активности.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметрических центров; поэтому такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей.

Если не указано иное, то подразумевается, что описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси, рацемические или иные. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

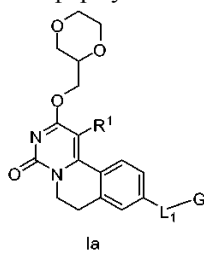
Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут метаболизироваться с получением биологически активных метаболитов.

Соединения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые антагонистически воздействуют на GPR84 и могут быть применимы для лечения воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений согласно настоящему изобретению, к фармацевтическим композициям, содержащим соединения согласно настоящему изобретению, и к способам лечения заболеваний с вовлечением воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы, путем введения соединения согласно настоящему изобретению. Соединение согласно настоящему изобретению представляет собой ингибитор GPR84.

Соответственно, согласно первому аспекту настоящего изобретения, раскрыто соединение согласно настоящему изобретению, характеризующееся формулой Ia



где R¹ представляет собой H, Me или галоген;

L₁ отсутствует или представляет собой -O-, -S- или -NR^{4a}-;

G представляет собой R², -W-L₂-R² или -W-L₃-R³;

W представляет собой C₁₋₄алкилен, C₂₋₄алкенилен, содержащий одну двойную связь, или C₂₋₄алкинилен, содержащий одну тройную связь;

L₂ отсутствует или представляет собой -O-;

R² представляет собой

H,

C₁₋₈алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из OH, галогена, CN, C₁₋₆алкокси, C₃₋₇циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, и фенила;

C₄₋₇циклоалкенил, содержащий одну двойную связь;

5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий одну двойную связь и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

C₃₋₇-циклоалкил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁵ группами;

4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁵ группами;

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами; или

C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁶ группами;

L₃ представляет собой -NR^{4b}-;

R³ представляет собой

C₁₋₄-алкил, замещенный C₆₋₁₀-арилом, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или 5-10-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами;

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами; или

C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами;

каждый R^{4a} и R^{4b} независимо выбирают из H, C₁₋₄-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R⁵ представляет собой оксо или R⁶;

R⁶ представляет собой

ОН,

галоген,

-NO₂,

C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и ОН,

C₁₋₆-алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и ОН,

C₃₋₇-циклоалкил,

-C(=O)OR⁸,

-C(=O)NR⁹R¹⁰,

-NHC(=O)-C₁₋₄-алкил,

-CN,

фенил,

-О-фенил,

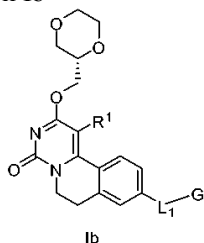
4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими независимо выбранными C₁₋₄-алкилами, C₁₋₄-алкокси, CN, галогенами и -C(=O)OR¹¹;

R⁷ представляет собой C₁₋₄-алкил или галоген;

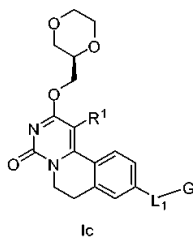
каждый из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо выбирают из H и C₁₋₄-алкила.

Согласно дополнительному варианту осуществления раскрыто соединение согласно настоящему изобретению, характеризующееся формулой Ib



где значения R¹, L₁ и G описаны выше.

Согласно еще одному варианту осуществления раскрыто соединение согласно настоящему изобретению, характеризующееся формулой Ic

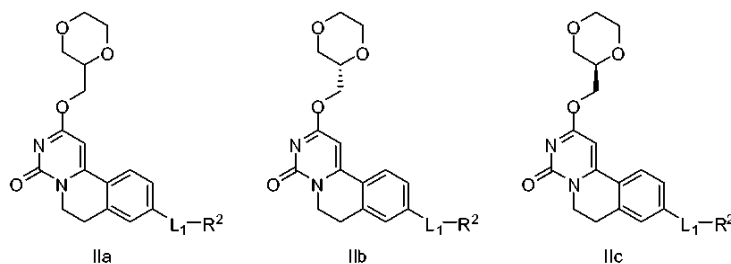


где значения R^1 , L_1 и G описаны выше.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле Ia, Ib или Ic, где R^1 представляет собой Me, F или Cl.

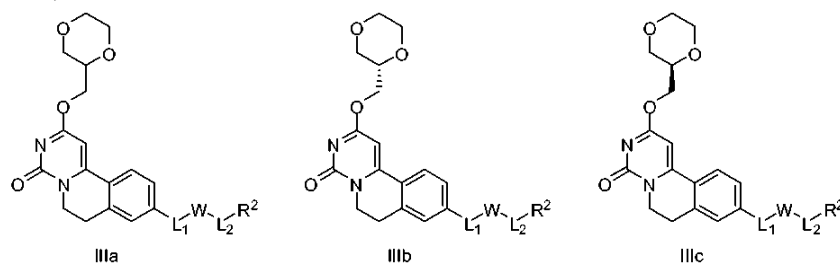
Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле Ia, Ib или Ic, где R^1 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле IIa, IIb или IIc:



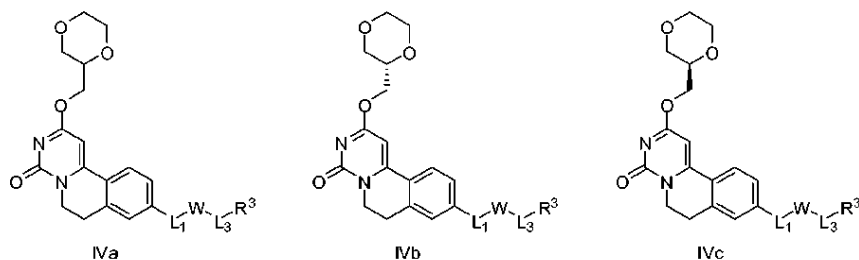
где значения L_1 и R^2 описаны выше.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле IIIa, IIIb или IIIc:



где значения L_1 , W , L_2 и R^2 описаны выше.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле IVa, IVb или IVc:



где значения L_1 , W , L_3 и R^3 описаны выше.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IVc, где L_1 отсутствует или представляет собой -O-. Согласно предпочтительному варианту осуществления L_1 отсутствует.

Согласно другому варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IVc, где L_1 представляет собой -NR^{4a}-, где значение R^{4a} описано выше. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^{4a} представляет собой H, Me, Et или циклопропил. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^{4a} представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-Ic или IIIa-IVc, где W представляет собой C₁₋₄алкилен. Согласно предпочтительному варианту осуществления W представляет собой -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(-CH₂-CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-. Согласно более предпочтительному варианту

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, где R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 1-3 группами, выбранными из OH, галогена, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O), 5-6-членного гетероарила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O) и фенила. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu или t-Bu, замещенный 1-3 группами, выбранными из OH, галогена, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O), 5-6-членного гетероарила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O) и фенила. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 1-3 группами, выбранными из OH, F, Cl, -CN, -OMe, -OEt, -O-i-Pr, циклопропила, циклобутила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирралотила, имидазолила, триазилила, оксазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила и фенила. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu или t-Bu, замещенный 1-3 группами, выбранными из OH, F, Cl, -CN, -OMe, -OEt, -O-i-Pr, циклопропила, циклобутила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирралотила, имидазолила, триазилила, оксазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила и фенила.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, где R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одной группой, выбранной из OH, галогена, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O), 5-6-членного гетероарила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O) и фенила. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu или t-Bu, замещенный одной группой, выбранной из OH, галогена, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O), 5-6-членного гетероарила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O) и фенила. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одной группой, выбранной из OH, F, Cl, -CN, -OMe, -OEt, -O-i-Pr, циклопропила, циклобутила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирралотила, имидазолила, триазилила, оксазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила и фенила. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой $-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-OH$, $CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)-C_2H_5$, $-CH(OH)-C_3H_7$, $-C(OH)(C_2H_5)_2$, $-C(OH)H-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH(OCH_3)-CH_3$, $-C(OCH_3)H-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2$ -циклопропил, $-CH_2$ -циклопентил, $-CH_2$ -оксетанил, $-CH_2$ -тетрагидрофуранил или $-CH_2$ -тетрагидропиранил.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, где R^2 представляет собой C_{4-7} циклоалкенил, содержащий одну двойную связь. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклогексенил.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, где R^2 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий одну двойную связь и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой дигидропиранил.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, где R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, где R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^5 группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный одной R^5 группой. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых замещен одной R^5 группой. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный одной R^5 группой, где R^5 представляет собой оксо или R^6 , где R^6 выбирают из OH или C_{1-6} алкила. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых замещен одной R^5 группой, где R^5 представляет собой оксо или R^6 , где R^6 выбирают из OH или C_{1-6} алкила. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых замещен

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, R² представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, замещенный 1-3 независимо выбранными R⁵ группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, замещенный одной R⁵ группой. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, замещенный одной R⁵ группой, где R⁵ выбирают из оксо или R⁶, где R⁶ выбирают из OH и C₁₋₆алкила. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или диоксанил, каждый из которых замещен одной R⁵ группой. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или диоксанил, каждый из которых замещен одной R⁵ группой, где R⁵ выбирают из оксо или R⁶, где R⁶ выбирают из OH и C₁₋₆алкила.

Согласно другому варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, инданил или индазолил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкила, замещенного одним или несколькими галогенами, C₁₋₆-алкокси, -CN, C₃₋₇-циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и фенила. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, инданил или индазолил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкила, замещенного одним или несколькими галогенами, C₁₋₆-алкокси, -CN, C₃₋₇-циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и фенила. Согласно другому наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, O-i-Pr, -CN, циклопропила, пирролидинила, морфолинила, пиперидинила или фенила. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, инданил или индазолил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -O-i-Pr, -CN, циклопропила, пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и фенила.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-IIIc, R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁶ группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждую R⁶ группу выбирают из галогена, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или -NHC(=O)-C₁₋₄алкила. Согласно другому более предпочтительному варианту

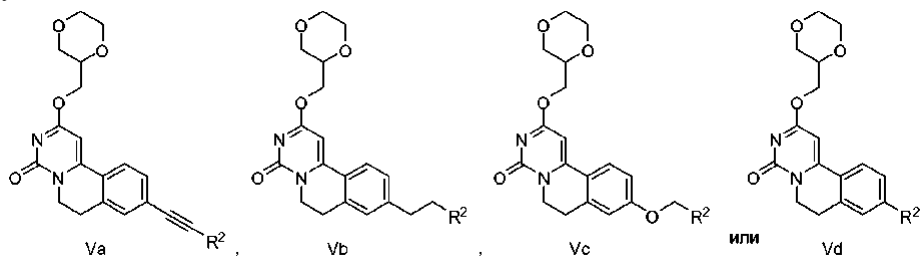
Согласно другому варианту осуществления соединения настоящего изобретения соответствует любой из формул Ia-Ic, IVa, IVb или IVc, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный C₆₋₁₀арилом, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или 5-10-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой Me или Et, каждый из которых замещен C₆₋₁₀арилом, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или 5-10-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный фенилом или пиридилом, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный фенилом или пиридилом. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный фенилом или пиридилом, каждый из которых замещен Me, Et, F или Cl. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой Me или Et, каждый из которых замещен фенилом или пиридилом. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой Me или Et, каждый из которых замещен фенилом или пиридилом, каждый из которых замещен Me, Et, F или Cl.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-Ic, IVa, IVb или IVc, где R³ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, где значение каждой R⁷ группы описано выше. Согласно предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой пиридил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, где значение каждой R⁷ группы описано выше. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, где каждую R⁷ группу выбирают из Me, Et, F и Cl. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой пиридил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, где каждую R⁷ группу выбирают из Me, Et, F и Cl. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой пиридил, замещенный одной R⁷ группой, выбранной из Me, Et, F и Cl.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует любой из формул Ia-Ic, IVa, IVb или IVc, где R³ представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, где значение каждой R⁷ группы описано выше. Согласно предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, где значение каждой R⁷ группы описано выше.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R^7 группами, где каждую R^7 группу выбирают из Me, Et, F и Cl. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R^7 группами, где каждую R^7 группу выбирают из Me, Et, F и Cl. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил, замещенный одной R^7 группой, выбранной из Me, Et, F и Cl.

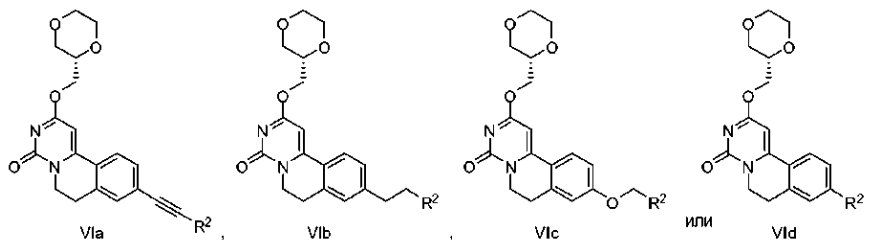
Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Va, Vb, Vc или Vd:



где значение R^2 описано выше.

Согласно дополнительному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению не соответствует формуле Va, Vb, Vc или Vd.

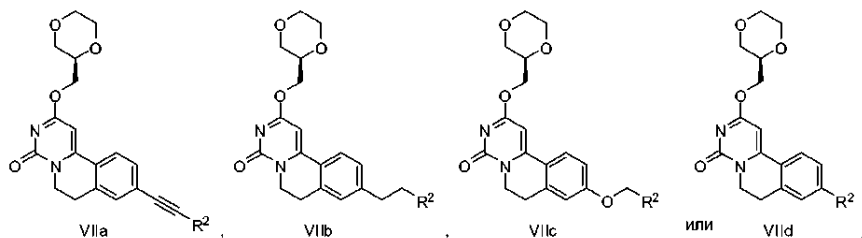
Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле VIa, VIb, VIc или VId:



где значение R^2 описано выше.

Согласно дополнительному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению не соответствует формуле VIa, VIb, VIc или VId.

Согласно другому варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле VIIa, VIIb, VIIc или VIId:



где значение R^2 описано выше.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле Va, Vb, VIa, VIb, VIIa или VIIb, где R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле Va, Vb, VIa, VIb, VIIa или VIIb, где R^2 не является C_{3-7} циклоалкилом. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 не является циклопропилом, циклобутилом, цикlopентилом или циклогексилом. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^2 не является циклопропилом.

Согласно другому варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле Va, Vb, VIa, VIb, VIIa или VIIb, где R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^5 группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный одной R^5 группой. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, каждый из которых замещен одной R^5 группой.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный одной R^5 группой, где R^5 представляет собой оксо или R^6 , где R^6 выбирают

из OH или C₁₋₆алкила. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых замещен одной R⁵ группой, где R⁵ представляет собой оксо или R⁶, где R⁶ выбирают из OH и C₁₋₆алкила. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых замещен одной R⁵ группой, где R⁵ представляет собой OH.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Va, Vb, VIa, VIb, VIIa или VIIb, где R² не является C₃₋₇циклоалкилом, замещенным 1-3 независимо выбранными R⁵ группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² не является C₃₋₇циклоалкилом, замещенным одной R⁵ группой. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R² не является циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом, каждый из которых замещен одной R⁵ группой. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R² не является C₃₋₇циклоалкилом, замещенным одной R⁵ группой, где R⁵ представляет собой оксо или R⁶, где R⁶ выбирают из OH и C₁₋₆алкила. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R² не является циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом, каждый из которых замещен одной R⁵ группой, где R⁵ представляет собой оксо или R⁶, где R⁶ выбирают из OH и C₁₋₆алкила. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R² не является циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом, каждый из которых замещен одной R⁵ группой, где R⁵ представляет собой OH.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Vc, Vd, VIc, VId, VIIc или VIId, где R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, инданил или индазолил.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Vc, Vd, VIc, VId, VIIc или VIId, где R² не является 5-10-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² не является фуранилом, тиенилом, оксазолилом, тиазолилом, оксадиазолилом, тиадиазолилом, имидазолилом, триазолилом, пиридинилом, пиразинилом, пиримидинилом, инданилом или индазолилом.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Vc, Vd, VIc, VId, VIIc или VIId, где R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, инданил или индазолил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими галогенами, C₁₋₆алкокси, -CN, C₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и фенила. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, инданил или индазолил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими галогенами, C₁₋₆алкокси, -CN, C₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и фенила. Согласно другому наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, O-i-Pr, -CN, циклопропила, пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и фенила. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, инданил или индазолил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждый R⁶ независимо выбирают из OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -O-i-Pr, -CN, циклопропила, пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и фенила.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Vc, Vd, VIc, VId, VIIc или VIId, где R² не является 5-10-членным гетероарилом, содер-

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Vc, Vd, VIc, VId, VIIs или VIId, где R² представляет собой C₆₋₁₀арил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фенил.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению соответствует формуле Vc, Vd, VIc или VId, где R² не является C₆₋₁₀арилом. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² не является фенилом.

Согласно другому варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению соответствует формуле Vc, Vd, VIc, VId, VIIc или VIId, где R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁶ группами. Согласно предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами. Согласно более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждую R⁶ группу выбирают из галогена, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и -NHC(=O)-C₁₋₄алкила. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждую R⁶ группу выбирают из C(=O)NR⁹R¹⁰, каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждую R⁶ группу выбирают из галогена, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и -NHC(=O)-C₁₋₄алкила. Согласно другому наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждую R⁶ группу выбирают из C(=O)NR⁹R¹⁰, каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждую R⁶ группу выбирают из F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt- и -NHC(=O)Me. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R² представляет собой фенил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами, где каждую R⁶ группу выбирают из C(=O)NH₂ и -C(=O)NHMe.

- 19 -

одной или двумя независимо выбранными R^6 группами, где каждую R^6 группу выбирают из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкила. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R^2 не является C_{6-10} арилом, замещенным одной или двумя независимо выбранными R^6 группами, где каждую R^6 группу выбирают из $-C(=O)NR^9R^{10}$ и каждый R^9 и R^{10} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила. Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления R^2 не является фенилом, замещенным одной или двумя независимо выбранными R^6 группами. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления R^2 не является фенилом, замещенным одной или двумя независимо выбранными R^6 группами, где каждую R^6 группу выбирают из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкила. Согласно другому наиболее предпочтительному варианту осуществления R^2 не является фенилом, замещенным одной или двумя независимо выбранными R^6 группами, где каждую R^6 группу выбирают из $-C(=O)NR^9R^{10}$ и каждый R^9 и R^{10} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R^2 не является фенилом, замещенным одной или двумя независимо выбранными R^6 группами, где каждую R^6 группу выбирают из F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - и $-NHC(=O)Me$. Согласно дополнительному наиболее предпочтительному варианту осуществления R^2 не является фенилом, замещенным одной или двумя независимо выбранными R^6 группами, где каждую R^6 группу выбирают из $C(=O)NH_2$ и $C(=O)NHMe$.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению выбирают из:

- 9-Аллилокси-2- ([1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,
- 2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9-пиридин-3-ил-6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,
- 2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9-пиридин-4-ил-6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,
- 2- [2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6, 7-дигидро-4Н-пиримидо [6, 1-а]изохинолин-9-ил] бензонитрила,
- 3- [2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6, 7-дигидро-4Н-пиримидо [6, 1-а]изохинолин-9-ил] бензонитрила,
- 4- [2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6, 7-дигидро-4Н-пиримидо [6, 1-а]изохинолин-9-ил] бензонитрила,
- [2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6, 7-дигидро-4Н-пиримидо [6, 1-а]изохинолин-9-илокси] ацетонитрила,
- 2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (оксазол-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,
- 2- ([1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (пиридин-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,
- 9- (3, 5-Дихлорфенил) -2- ([1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,
- 9-Бензофуран-2-ил-2- ([1, 4] диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]индол-1-карбоновой кислоты сложного трет-бутилового эфира,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индол-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-трифторметилпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метил-3Н-имидазол-4-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

9-(5-трет-Бутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты метиламида,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пент-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиразин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индазол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензамида,

5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-

пиримидо [6,1-а]изохинолин-9-ил]-2-фторбензамида,
 N-{3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-
 пиримидо [6,1-а]изохинолин-9-ил]фенил}ацетамида,
 9-Циклопропилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-
 гидроксциклопентилэтинил)-6,7-дигидропиримидо [6,1-
 а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиримидин-5-ил-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-Циклогекс-1-енил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-
 6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-метилпиридин-3-ил)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-2-илэтинил-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипроп-1-инил)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-
 пиримидо [6,1-а]изохинолин-9-ил]пент-4-иннитрила,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипроп-1-инил)-
 6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенилэтинил)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-илэтинил-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 4-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-
 пиримидо [6,1-а]изохинолин-9-ил]-N-метилбензамида,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксифенил)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2-Хлорфенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипроп-1-инил)-6,7-
 дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9- (1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-илметокси) -2- ([1,4]диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (1-метил-1Н-пиразол-3-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-метил- [1,2,4]оксадиазол-5-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (4-морфолин-4-илфенил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

3- [2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо [6,1-а]изохинолин-9-ил] -4-фторбензамида,

3- [2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо [6,1-а]изохинолин-9-ил] -5-фторбензамида,

9- (3,3-Диметилбут-1-инил) -2- ([1,4]диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9-пиридин-4-илэтинил-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-метилизоксазол-5-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-гидрокси-3-метилбут-1-инил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (2-метоксипиридин-3-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9- (3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил) -2- ([1,4]диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

5- [2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо [6,1-а]изохинолин-9-ил] пиридин-2-карбонитрила,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (6-изопропоксипиридин-3-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (6-этоксипиридин-3-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси) -9- (6-морфолин-4-илпиридин-3-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9- (2,3-Диметоксифенил) -2- ([1,4]диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9- (3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил) -2- ([1,4] диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (2-метилпиридин-4-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 3- [2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо [6,1-а] изохинолин-9-ил] изоникотинонитрила,
 9- (2,5-Диметоксифенил) -2- ([1,4] диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2'] бипиридинил-5'-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (2-этоксипиридин-3-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 9- (2,6-Диметоксипиридин-3-ил) -2- ([1,4] диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 4- [2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо [6,1-а] изохинолин-9-ил] никотинонитрила,
 9-трет-Бутоксиметил-2- ([1,4] диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (2-пирролидин-1-илпиридин-3-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (5-фенилоксазол-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 9- (5-трет-Бутилоксазол-2-илметокси) -2- ([1,4] диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 9- (5-Циклопропил [1,2,4] оксадиазол-3-илметокси) -2- ([1,4] диоксан-2-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (5-этил [1,2,4] оксадиазол-3-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (5-метил- [1,2,4] оксадиазол-3-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-а] изохинолин-4-она,
 2- ([1,4] Диоксан-2-илметокси) -9- (5-изопропил- [1,2,4] оксадиазол-3-илметокси) -6,7-дигидропиримидо [6,1-

а)изохинолин-4-она,

9-Циклопентилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклогексилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-гекс-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

9-[3-(Бензилметиламино)проп-1-инил]-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-5-метилгекс-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксибут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклопропил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-фенилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

9-(3-Бензиламинопроп-1-инил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[(фуран-2-илметил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1Н-пиразол-4-ил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метилфуран-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксигекс-1-инил)-

6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-[2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрила,
 2-[2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрила,
 9-(5-Циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-этинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиримидин-2-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-Циклопентилоксиметил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-Циклопропилэтинил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-имидазол-1-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2-Циклопропилэтил)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-Циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (3-гидрокси-3-пиридин-3-илпропил)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9-Аллилокси-2- ((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9-Аллилокси-2- ((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (тетрагидропиран-4-илоксиметил)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- {3- [(пиридин-3-илметил)амино]проп-1-инил}-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пентил-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклопропилэтинил-2- ((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9- (2-Циклопропилэтил)-2- ((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (оксетан-3-илоксиметил)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (3-метилоксетан-3-илметоксиметил)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9- (2,2-Диметилбутиламино)-2- ((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (3-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (2-этилгексиламино)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (2-метоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (2-этоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклопропилметокси-2- ((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (2-фторэтокси)-6,7-дигидропиримидо [6,1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- [3- (2-

метоксиэтокси) проп-1-инил] -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- [3- (2-этоксиэтокси) проп-1-инил] -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- [3- (2-фторэтокси) проп-1-инил] -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

9- (2, 2-Диметилпропоксиметил) -2- ((S)-1-[1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклогексилоксиметил-2- ((S)-1-[1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклопропилметоксиметил-2- ((S)-1-[1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (тетрагидропиран-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-гидроксипентил) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

9- (4, 4-Диметилпентилокси) -2- ((S)-1-[1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-метокси-4-метилпентил) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

9- (3-Циклопропилпропокси) -2- ((S)-1-[1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклогексиламино-2- ((S)-1-[1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-гидрокси-4, 4-диметилпентил) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

9-Циклопентилметоксиметил-2- ((S)-1-[1, 4]диоксан-2-илметокси) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-метоксибутил) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (3-фениламинопропил) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2- ((S)-1-[1, 4]Диоксан-2-илметокси) -9- (4-гидроксипентил) -6, 7-дигидропиримидо [6, 1-а]изохинолин-4-она,

2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипентил)-
6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
9-(Циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-
илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
9-(Циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-
илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[(тетрагидропиран-4-
илметил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-
гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-
метилбутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипентил)-
6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
9-(2,2-Диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-
илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-
илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-4-
метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-
илметоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-метокси-6,7-
дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксетан-3-
илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
9-(3-Циклопропилпропокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-
илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-
6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-
гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-
4-она,
2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-
тетрагидропиран-4-илэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-
a]изохинолин-4-она.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению выбирают из

2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она,
 и
 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению представляет собой 9-циклопропилэтинил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он.

Согласно другому варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению не является 9-циклопропилэтинил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-оном.

Согласно одному аспекту соединение согласно настоящему изобретению не является изотопическим вариантом.

Согласно одному аспекту соединение согласно настоящему изобретению находится в виде свободного основания.

Согласно одному аспекту соединение согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному аспекту соединение согласно настоящему изобретению находится в виде свободного основания или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту соединение согласно настоящему изобретению представляет собой сольват.

Согласно одному аспекту соединение согласно настоящему изобретению представляет собой сольват фармацевтически приемлемой соли соединения.

Согласно определенным аспектам, настоящее изобретение относится к пролекарствам и производным соединения согласно настоящему изобретению, соответствующего представленной выше формуле. Пролекарствами являются производные соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат метаболически расщепляемые группы и становятся в результате сольволиза или в физиологических условиях соединениями согласно настоящему изобретению, которые являются физиологически активными *in vivo*. Такие примеры включают в себя, без ограничения, сложноэфирные производные холина и т.п., сложноэфирные производные N-алкилморфолина и т.п.

Другие производные соединений согласно настоящему изобретению обладают активностью и в форме кислоты, и в форме кислого производного, но чувствительная к действию кислоты форма обычно обеспечивает преимущества в плане растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., Bundgard, H. Design of Prodrugs, p. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Пролекарства включают кислые производные, хорошо известные практикам в данной области техники, например, такие как сложные эфиры, полученные путем взаимодействия исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, полученные путем взаимодействия исходной кислоты с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Предпочтительными пролекарствами являются простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, полученные по боковым кислотным группам соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях желательно получение пролекарств по типу двойного сложного эфира, такие как сложные (ацилокси)алкильные эфиры или сложные ((алкоксикарбонил)окси)алкильные эфиры. Особенно применимыми являются сложные C₁-C₈-алкильные, C₂-C₈-алкенильные, арильные, замещенные C₇-C₁₂-арильные и C₇-C₁₂-арилалкильные эфиры соединений согласно настоящему изобретению.

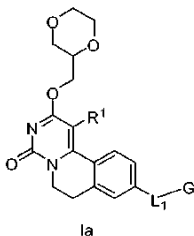
Хотя конкретно определенные для каждого варианта осуществления группы, как правило, были перечислены выше по отдельности, соединение согласно настоящему изобретению включает в себя соединение, в котором несколько или каждый вариант осуществления в представленной выше формуле, а также других представленных в настоящем документе формулах, выбирают из одного или нескольких конкретных представителей или групп, соответственно указанных для каждого переменного параметра. Поэтому подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все комбинации таких вариантов осуществления в пределах его объема.

Хотя конкретно определенные для каждого варианта осуществления группы, как правило, были перечислены выше по отдельности, соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой соединение, для которого один или несколько переменных параметров (например, R групп) выбирают из одного или нескольких вариантов осуществления, соответствующих любой(ым) из перечисленной(ых) выше формуле(ам). Поэтому подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все комбинации переменных параметров из любого из раскрытых вариантов осуществления в пределах его объема.

В качестве альтернативы, настоящим изобретением также предусмотрено исключение одного или нескольких конкретно определенных переменных параметров из группы или варианта осуществления или их комбинаций.

Пункты изобретения

1. Соединение в соответствии с формулой Ia



где R¹ представляет собой H, Me или галоген;

L₁ отсутствует или представляет собой -O-, -S- или -NR^{4a}-;

G представляет собой R², -W-L₂-R² или -W-L₃-R³;

W представляет собой C₁₋₄алкилен, C₂₋₄алкенилен, содержащий одну двойную связь, или C₂₋₄алкинилен, содержащий одну тройную связь;

L₂ отсутствует или представляет собой -O-;

R² представляет собой

H,

C₁₋₈алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из OH, галогена, CN, C₁₋₆алкокси, C₃₋₇циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, и фенила,

C₄₋₇циклоалкенил, содержащий одну двойную связь,

5-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий одну двойную связь и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

C₃₋₇циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими независимо выбранными R⁵ группами,

4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁵ группами,

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами, или

C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁶ группами;

L₃ представляет собой -NR^{4b}-;

R³ представляет собой

C₁₋₄алкил, замещенный C₆₋₁₀арилом, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или 5-10-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами,

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или

C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами;

каждый R^{4a} и R^{4b} независимо выбирают из H, C₁₋₄алкила и C₃₋₇циклоалкила;

R⁵ представляет собой оксо или R⁶;

R^6 представляет собой

ОН,

галоген,

$-\text{NO}_2$,

C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и ОН,

C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и ОН,

C_{3-7} циклоалкил,

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$,

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

$-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил,

$-\text{CN}$,

фенил,

$-\text{O}$ -фенил,

4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или

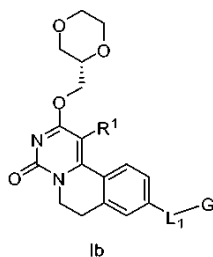
5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими независимо выбранными C_{1-4} алкилами, C_{1-4} алкокси, CN, галогенами и $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$;

R^7 представляет собой C_{1-4} алкил или галоген;

каждый из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила,

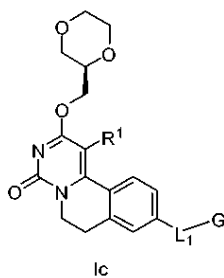
или фармацевтически приемлемая соль или сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле 1b



где значения R^1 , L_1 и G описаны выше.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле 1c

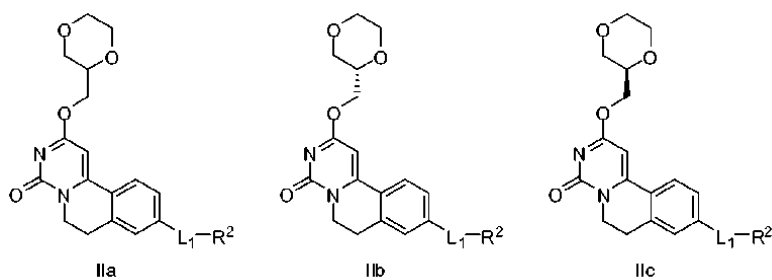


где значения R^1 , L_1 и G описаны выше.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-3, где R^1 представляет собой Me, F или Cl.

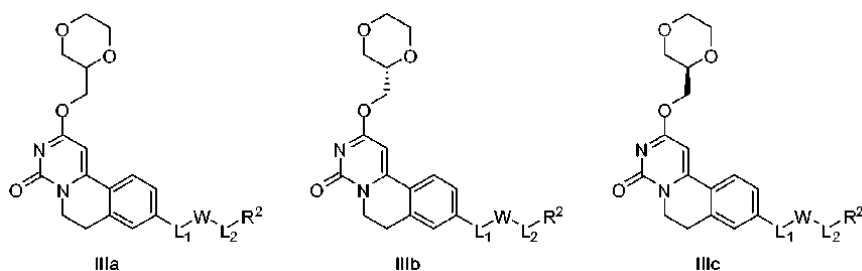
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-3, где R^1 представляет собой H.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1 или 2, где соединение соответствует формуле IIa, IIb или IIc:



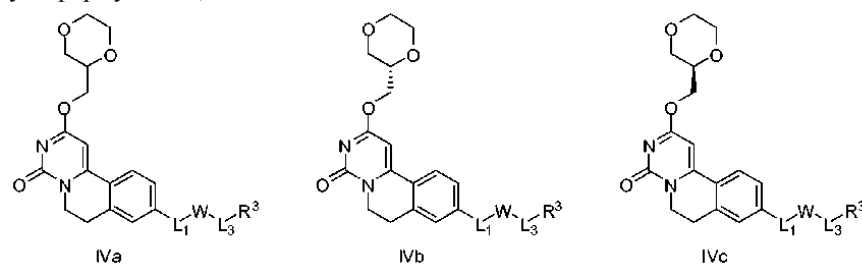
где значения L_1 и R^2 описаны в п.1.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1 или 2, где соединение соответствует формуле IIIa, IIIb или IIIc:



где значения L_1 , W , L_2 и R^2 описаны выше.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1 или 2, где соединение соответствует формуле IVa, IVb или IVc:



где значения L_1 , W , L_3 и R^3 описаны в п.1.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-8, где L_1 отсутствует.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-8, где L_1 представляет собой -O-.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-8, где L_1 представляет собой -NR^{4a}-, R^{4a} представляет собой H, Me, Et или циклопропил.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-8, где L_1 представляет собой -NR^{4a}-, R^{4a} представляет собой H.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 7-11, где W представляет собой C₁₋₄алкилен.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.13, где W представляет собой -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(-CH₂-CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.14, где W представляет собой -CH₂-CH₂-.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 7-11, где W представляет собой C₂₋₄алкенилен, содержащий одну двойную связь.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.16, где W представляет собой -CH=CH-, -CH₂-CH=CH- или -CH=CH-CH₂-.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.17, где W представляет собой -CH=CH-.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 7-11, где W представляет собой C₂₋₄алкинилен, содержащий одну тройную связь.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.19, где W представляет собой -C≡C-, CH₂-C≡C- или -C≡C-CH₂-.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.20, где W представляет собой -C≡C-.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5, 7 или 9-21, где L_2 представляет собой -O-.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5, 7 или 9-21, где L_2 отсутствует.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5, 7 или 9-21, где L_1 и L_2 отсутствуют, и W представляет собой -CH₂-, -CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.1-5, 7 или 9-21, где L_1 и L_2 отсутствуют, и W представляет собой -CH=CH-, -CH₂-CH=CH- или -CH=CH-CH₂-.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.1-5, 7 или 9-21, где L_1 и L_2 отсутствуют и W представляет собой -C≡C-, -CH₂-C≡C- или -C≡C-CH₂-.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой H.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой C_{1-4} алкил.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.28, где R^2 представляет собой Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu или t-Bu.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный одной группой, выбранной из OH, галогена, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O), 5-6-членного гетероарила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O) и фенила.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu или t-Bu, каждый из которых замещен одной группой, выбранной из OH, галогена, CN, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O), 5-6-членного гетероарила (содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O) и фенила.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.30, где R^2 представляет собой C_{1-8} алкил, замещенный одной группой, выбранной из OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O-i-Pr, циклопропила, циклобутила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиррололила, имидазолила, триазолила, оксазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила и фенила.

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой C_{4-7} циклоалкенил, содержащий одну двойную связь.

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.33, где R^2 представляет собой циклогексенил.

35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий одну двойную связь и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.35, где R^2 представляет собой дигидропиранил.

37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил.

38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный одной R^5 группой.

39. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.38, где R^5 представляет собой оксо или R^6 , где R^6 выбирают из OH и C_{1-6} алкила.

40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.37, 38 или 39, где R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O.

42. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, замещенный одной R^5 группой.

43. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.42, где R^5 выбирают из оксо или R^6 , где R^6 выбирают из OH и C_{1-6} алкила.

44. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.41, 42 или 43, где R^2 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или диоксанил.

45. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O.

46. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или двумя независимо выбранными R^6 группами.

47. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.46, где каждый R^6 независимо выбирают из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими галогенами, C_{1-6} алкокси, -CN, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и фенила.

48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.45, 46 или 47, где R^2 представляет собой фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, инданил или индазолил.

49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой C_{6-10} арил.

50. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-7 или 9-25, где R^2 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R^6 группами.

51. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.50, где R^6 выбирают из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)NR^9R^{10}$, где каждый R^9 и R^{10} независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила.

52. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.49, 50 или 51, где R^2 представляет собой фенил.

53. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 8-21, где L_3 представляет собой $-NR^{4b}-$, R^{4b} представляет собой H, Me, Et или циклопропил.

54. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 8-21, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный фенилом или пиридилом.

55. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 8-21, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный фенилом или пиридилом, каждый из которых замещен Me, Et, F или Cl.

56. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 8-21, где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O.

57. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 8-21, где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R^7 группами.

58. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.57, где R^7 выбирают из Me, Et, F и Cl.

59. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.56, 57 или 58, где R^3 представляет собой пиридил.

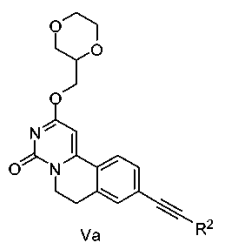
60. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 8-21, где R^3 представляет собой C_{6-10} арил.

61. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пп.1-5 или 8-21, где R^3 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный одной или несколькими независимо выбранными R^7 группами.

62. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.61, где R^7 выбирают из Me, Et, F и Cl.

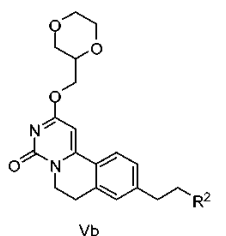
63. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.60, 61 или 62, где R^3 представляет собой фенил.

64. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле Va:



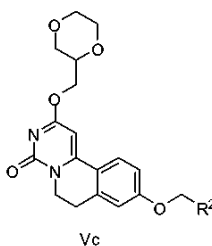
где значение R^2 описано выше.

65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле Vb:



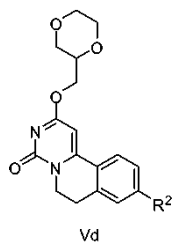
где значение R^2 описано выше.

66. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле Vc



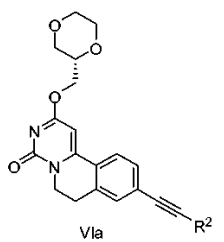
где значение R² описано выше.

67. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле Vd



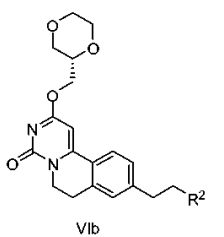
где значение R² описано выше.

68. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIa



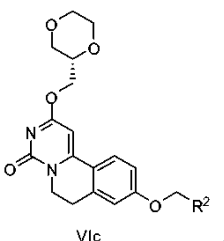
где значение R² описано выше.

69. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIb



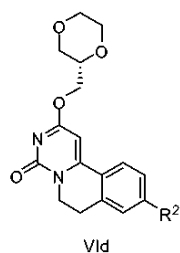
где значение R² описано выше.

70. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIc



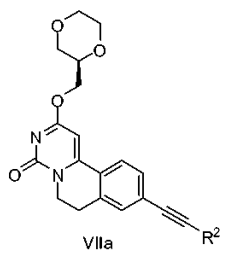
где значение R² описано выше.

71. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIId



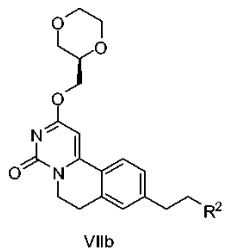
где значение R^2 описано выше.

72. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIIa



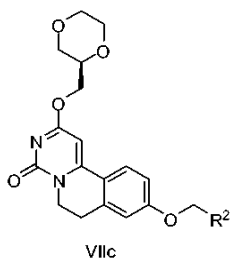
где значение R^2 описано выше.

73. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIIb



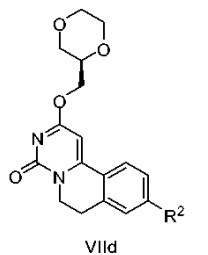
где значение R^2 описано выше.

74. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIIc



где значение R^2 описано выше.

75. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение соответствует формуле VIId



где значение R^2 описано выше.

76. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.64, 65, 68, 69, 72 или 73, где R^2 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.

77. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.64, 65, 68, 69, 72 или 73, где R^2 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, замещенный одной R^5 группой.

78. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.77, где R⁵ представляет собой оксо или R⁶, где R⁶ представляет собой OH или C₁₋₆алкил.

79. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.76, 77 или 78, где R² представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

80. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.66, 67, 70, 71, 74 или 75, где R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O.

81. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.66, 67, 70, 71, 74 или 75, где R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами.

82. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.81, где R⁶ выбирают из OH, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, замещенного одним или несколькими галогенами, C₁₋₆алкокси, -CN, C₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и фенила.

83. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.80, 81 или 82, где R² представляет собой фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, имидазолил, триазолил, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, инданил или индазолил.

84. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.66, 67, 70, 71, 74 или 75, где R² представляет собой C₆₋₁₀арил.

85. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.66, 67, 70, 71, 74 или 75, где R² представляет собой C₆₋₁₀арил, замещенный одной или двумя независимо выбранными R⁶ группами.

86. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.85, где R⁶ выбирают из галогена, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, -NHC(=O)-C₁₋₄алкила и -C(=O)NR⁹R¹⁰ и каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила.

87. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пп.84, 85 или 86, где R² представляет собой фенил.

88. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение представляет собой 9-циклопропилэтинил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он.

89. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с п.1, где соединение не является 9-циклопропилэтинил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-оном.

Фармацевтические композиции.

При использовании в качестве фармацевтического препарата, соединение согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть приготовлены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и содержат по меньшей мере одно активное соединение. Как правило, соединение согласно настоящему изобретению вводят в фармацевтически эффективном количестве. Фактически вводимое количество соединения будет обычно определяться лечащим врачом в свете соответствующих обстоятельств, включающих в себя подлежащее лечению состояние, выбранный путь введения, конкретно вводимое соединение, возраст, вес и ответную реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены различными путями, включая пероральный, ректальный, чрескожный, подкожный, внутрисуставной, внутривенный, внутримышечный, интраназальный и ингаляционный. В зависимости от предполагаемого пути доставки, соединение согласно настоящему изобретению предпочтительно приготавливают либо в виде инъекционных или пероральных композиций, либо в виде мазей, лосьонов или пластырей для чрескожного введения.

Композиции для перорального введения могут принимать форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий, или нерасфасованных порошков. Однако чаще всего такие композиции представлены в стандартных лекарственных формах для облегчения точного дозирования. Термин "стандартные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для субъектов-людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит предопределенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, вместе с подходящим фармацевтическим наполнителем, основой или носителем. Типичные стандартные лекарственные формы включают в себя ампулы или шприцы, предварительно заполненные определенным количеством жидких композиций, или пилюли, таблетки, капсулы и т.п. в случае твердых композиций. В таких композициях соединение согласно настоящему изобретению обычно является минорным компонентом (приблизительно от 0,1 до приблизительно 50 вес.% или предпочтительно приблизительно от 1 до приблизительно 40 вес.%), а остаток представляет собой различные основы или носители и вспомогательные средства, способствующие формированию желаемой дозированной формы.

Жидкие формы, подходящие для перорального введения, могут включать в себя подходящую водную или неводную основу с буферами, средствами, способствующими суспендированию и диспергированию, красителями, вкусоароматизаторами и т.п. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или соединения, сходные по природе: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазку, такую как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусоароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый вкусоароматизатор.

Инъекционные композиции обычно содержат в качестве основы инъекционный стерильный солевой раствор или фосфатный буферный солевой раствор или другие инъекционные носители, известные в данной области техники. Согласно вышесказанному, активное соединение в таких композициях обычно является минорным компонентом, обычно составляющим приблизительно от 0,05 до 10 вес.%, а остаток представляет собой инъекционный носитель и т.п.

Чрескожные композиции обычно приготавливают в виде местной мази или крема, содержащих активный(ые) ингредиент(ы), как правило, в количестве, варьирующем приблизительно от 0,01 до приблизительно 20 вес.%, предпочтительно приблизительно от 0,1 до приблизительно 20 вес.%, предпочтительно приблизительно от 0,1 до приблизительно 10 вес.%, более предпочтительно приблизительно от 0,5 до приблизительно 15 вес.%. Если композиция приготовлена в виде мази, то активный ингредиент обычно сочетают либо с парафиновой, либо с водорастворимой основой для мази. В качестве альтернативы, активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде крема, например с основой для крема типа масло-в-воде. Такие чрескожные лекарственные формы хорошо известны в данной области техники и обычно содержат дополнительные ингредиенты для усиления чрескожного проникновения и стабильности активных ингредиентов или лекарственной формы. Все такие известные чрескожные лекарственные формы и ингредиенты подпадают под объем настоящего изобретения.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть также введено посредством чрескожного устройства.

Соответственно, чрескожное введение может быть осуществлено с использованием пластыря, выполненного по типу резервуара или пористой мембраны, или варианта твердого матрикса.

Вышеописанные компоненты для перорально вводимых, инъекционных или местно вводимых композиций являются лишь типовыми. Другие вещества, а также методики обработки и т.п. изложены в разделе 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть также введено в формах с замедленным высвобождением или с помощью систем доставки лекарства с замедленным высвобождением. Описание типовых веществ с замедленным высвобождением приведено в Remington's Pharmaceutical Sciences.

Последующие примеры лекарственных форм иллюстрируют типовые фармацевтические композиции, которые могут быть приготовлены в соответствии с настоящим изобретением. Тем не менее, настоящее изобретение не ограничивается последующими фармацевтическими композициями.

Лекарственная форма 1 - таблетки.

Соединение согласно настоящему изобретению смешивают в виде сухого порошка с сухим желатиновым связующим веществом в приблизительном весовом соотношении 1/2. В качестве смазки добавляют небольшое количество стеарата магния. Эту смесь формуют в 240-270 мг таблетки (80-90 мг активного амидного соединения на таблетку) в таблеточном прессе.

Лекарственная форма 2 - капсулы.

Соединение согласно настоящему изобретению смешивают в виде сухого порошка с разбавителем-крахмалом в приблизительном весовом соотношении 1/1. Этой смесью заполняют 250-мг капсулы (125 мг активного амидного соединения на капсулу).

Лекарственная форма 3 - жидкость.

Соединение согласно настоящему изобретению (125 мг) смешивают с сахарозой (1,75 г) и ксантановой камедью (4 мг), конечную смесь перемешивают, пропускают через сито № 10 U.S., а затем смешивают с предварительно приготовленным водным раствором микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (11/89, 50 мг). Бензоат натрия (10 мг), вкусоароматизатор и краситель разбавляют водой и добавляют при перемешивании. Затем при перемешивании добавляют достаточное количество воды. Затем добавляют количество воды, достаточное для получения общего объема 5 мл.

Лекарственная форма 4 - таблетки.

Соединение согласно настоящему изобретению смешивают в виде сухого порошка с сухим желатиновым связующим веществом в приблизительном весовом соотношении 1/2. В качестве смазки добавляют небольшое количество стеарата магния. Эту смесь формуют в 450-900 мг таблетки (150-3000 мг активного амидного соединения на таблетку) в таблеточном прессе.

Лекарственная форма 5 - инъекционная форма.

Соединение согласно настоящему изобретению растворяют или суспендируют в забуференной стерильной солевой инъекционной водной среде до концентрации приблизительно 5 мг/мл.

Лекарственная форма 6 - местная.

Стеариловый спирт (250 г) и белый парафин (250 г) разжижают при температуре приблизительно 75°C и затем добавляют смесь соединения согласно настоящему изобретению (50 г), метилпарабена (0,25 г), пропилпарабена (0,15 г), лаурилсульфата натрия (10 г) и пропиленгликоля (120 г), растворенных в воде (приблизительно 370 г), и перемешивают конечную смесь до ее отверждения.

Способы лечения.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано в качестве терапевтического средства для лечения у млекопитающих состояний, которые причинно связаны или обусловлены aberrантной активностью GPR84, и/или aberrантной экспрессией GPR84, и/или aberrантным распределением GPR84.

Соответственно, соединение и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств для профилактики и/или лечения воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы у млекопитающих, включая людей.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования в качестве лекарственного средства.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования при производстве лекарственного средства.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, страдающего или подверженного риску развития заболевания, раскрытого в настоящем документе. Согласно конкретному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, страдающего или подверженного риску развития воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы у млекопитающих, включая людей. Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения воспалительных состояний. Согласно конкретному варианту осуществления воспалительное состояние выбирают из воспалительного заболевания кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и идиопатического легочного фиброза (IPF).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению для использования при производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения воспалительных состояний. Согласно конкретному варианту осуществления воспалительное состояние выбирают из воспалительного заболевания кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и идиопатического легочного фиброза (IPF).

Согласно дополнительным аспектам способа лечения, настоящее изобретение относится к способам лечения и/или профилактики млекопитающего, восприимчивого к развитию или страдающего от воспалительных состояний, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или одной или нескольких из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Согласно конкретному варианту осуществления воспалительное состояние выбирают из воспалительного заболевания кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и идиопатического легочного фиброза (IPF).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, страдающего или подверженного риску развития заболевания, выбранного из воспалительных состояний (например, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), ревматоидного артрита, васкулита, заболеваний легких (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальных заболеваний легких (например, идиопатического легочного фиброза (IPF))), нейровоспалительных состояний, инфекционных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения нейровоспалительных состояний, синдрома Гийена-Барре (GBS), рассеянного склероза, дегенерации аксонов, аутоиммунного энцефаломиелита.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования при производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения нейровоспалительных состояний, синдрома Гийена-Барре (GBS), рассеянного склероза, дегенерации аксонов, аутоиммунного энцефаломиелита.

Согласно дополнительным аспектам способа лечения, настоящее изобретение относится к способам лечения и/или профилактики млекопитающего, восприимчивого к развитию или страдающего от нейровоспалительных состояний, синдрома Гийена-Барре (GBS), рассеянного склероза, дегенерации аксонов, аутоиммунного энцефаломиелита, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или одной или нескольких из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения инфекционного заболевания. Согласно конкретному варианту осуществления инфекционные заболевания выбирают из сепсиса, септицемии, эндотоксемии, синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), гастрита, энтерита, энтероколита, туберкулеза и других инфекций с участием, например, штаммов *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* или энтеробактерий.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования при производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения инфекционного заболевания. Согласно конкретному варианту осуществления инфекционные заболевания выбирают из сепсиса, септицемии, эндотоксемии, синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), гастрита, энтерита, энтероколита, туберкулеза и других инфекций с участием, например, штаммов *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* или энтеробактерий.

Согласно дополнительным аспектам способа лечения настоящее изобретение относится к способам лечения и/или профилактики млекопитающего, восприимчивого к развитию или страдающего от инфекционного заболевания, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или одной или нескольких из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Согласно конкретному варианту осуществления инфекционные заболевания выбирают из сепсиса, септицемии, эндотоксемии, синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), гастрита, энтерита, энтероколита, туберкулеза и других инфекций с участием, например, штаммов *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Shigella* или энтеробактерий.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения аутоиммунных заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы. Согласно конкретному варианту осуществления аутоиммунные заболевания и/или заболевания с нарушением функций клеток иммунной системы выбирают из COPD, бронхиальной астмы, псориаза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, васкулита и воспалительного заболевания кишечника.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования при производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения аутоиммунных заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы. Согласно конкретному варианту осуществления аутоиммунные заболевания и/или заболевания с нарушением функций клеток иммунной системы выбирают из COPD, бронхиальной астмы, псориаза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, васкулита и воспалительного заболевания кишечника.

Согласно дополнительным аспектам способа лечения, настоящее изобретение относится к способам лечения и/или профилактики млекопитающего, восприимчивого к развитию или страдающего от аутоиммунных заболеваний и/или заболеваний с нарушением функций клеток иммунной системы, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или одной или нескольких из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Согласно конкретному варианту осуществления аутоиммунные заболевания и/или заболевания с нарушением функций клеток иммунной системы выбирают из COPD, бронхиальной астмы, псориаза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, васкулита и воспалительного заболевания кишечника.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования в качестве лекарственного средства для профилактики и/или лечения эндокринных и/или метаболических заболеваний. Согласно конкретному варианту осуществления эндокринные и/или метаболические заболевания выбирают из гипотиреоза, врожденной гиперплазии надпочечников, заболеваний паращитовидной железы, сахарного диабета, заболеваний надпочечников (включая синдром Кушинга и болезнь Аддисона), дисфункции яичников (включая синдром поликистоза яичников), муковисцидоза, фенилкетонурии (PKU), диабета, гиперлипидемии, подагры и рахита.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, для использования при производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения эндокринных и/или метаболических заболеваний. Согласно конкретному варианту осуществления эндокринные и/или метаболические заболевания выбирают из гипотиреоза, врожденного гиперплазии надпочечников, заболеваний паращитовидной железы, сахарного диабета, заболеваний надпочечников (включая синдром Кушинга и болезнь Аддисона), дисфункции яичников (включая синдром поликистоза яичников), муковисцидоза, фенилкетонурии (PKU), диабета, гиперлипидемии, подагры и рахита.

Согласно дополнительным аспектам способа лечения настоящее изобретение относится к способам лечения и/или профилактики млекопитающего, восприимчивого к развитию или страдающего от эндокринных и/или метаболических заболеваний, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или одной или нескольких из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Согласно конкретному варианту осуществления эндокринные и/или метаболические заболевания выбирают из гипотиреоза, врожденного гиперплазии надпочечников, заболеваний паращитовидной железы, сахарного диабета, заболеваний надпочечников (включая синдром Кушинга и болезнь Аддисона), дисфункции яичников (включая синдром поликистоза яичников), муковисцидоза, фенилкетонурии (PKU), диабета, гиперлипидемии, подагры и рахита.

В качестве дополнительного аспекта настоящего изобретения представлено соединение согласно настоящему изобретению для использования в качестве лекарственного средства, в особенности для лечения или профилактики упомянутых выше состояний и заболеваний. В настоящем документе также представлено использование соединения согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения или профилактики одного из упомянутых выше состояний и заболеваний.

Конкретная схема лечения в соответствии со способом согласно настоящему изобретению включает введение субъекту, страдающему от воспалительного состояния, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в течение периода времени, достаточного для снижения уровня воспаления у субъекта и, предпочтительно, прекращения процессов, ответственных за упомянутое воспаление. Конкретный вариант осуществления такого способа включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению субъекту, страдающему от или восприимчивого к развитию воспалительного состояния, в течение периода времени, достаточного для снижения или предотвращения, соответственно, воспаления у упомянутого пациента и предпочтительно прекращения процесса, ответственного за упомянутое воспаление.

Уровни инъектируемой дозы варьируют приблизительно от 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/ч, все в течение приблизительно от 1 до приблизительно 120 ч, в особенности, в течение от 24 до 96 ч. Для достижения устойчивого состояния также может быть введен болюс преднагрузки приблизительно от 0,1 до приблизительно 10 мг/кг или более. Предполагается, что максимальная суммарная доза не будет превышать приблизительно 2 г/сутки для пациента-человека с массой от 40 до 80 кг.

Чрескожные дозы, как правило, выбирают для обеспечения уровней в крови, аналогичных или более низких, чем уровни, которых достигают при использовании инъектируемых доз.

В случае использования для предупреждения возникновения состояния, пациенту с риском развития такого состояния будут вводить соединение согласно настоящему изобретению, обычно по рекомендации или под контролем лечащего врача, в соответствии с уровнями дозирования, описанными выше. Пациенты с риском развития конкретного состояния обычно включают в себя пациентов с семейной историей такого состояния, или пациентов, которые с помощью генетического тестирования или скрининга были определены как особо восприимчивые к развитию такого состояния.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено в качестве единственного активного средства, или оно может быть введено в сочетании с другими терапевтическими средствами, включая другие соединения, которые демонстрируют такую же или сходную терапевтическую активность, и которые определены в качестве безопасных и эффективных для такого комбинированного введения. Согласно конкретному варианту осуществления совместное введение двух (или нескольких) средств позволяет существенно снизить дозы каждого подлежащего использованию средства, снижая, тем самым, наблюдаемые побочные эффекты.

Согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики воспалительного состояния; конкретные средства включают, без ограничения, иммунорегуляторные средства, например аза-

тиоприн, кортикостероиды (например, преднизолон или дексаметазон), циклофосфамид, циклоспорин А, такролимус, микофенолят мофетил, муромонаб-CD3 (ОКТ3, например, ортоколон®), АТГ, аспирин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен и пироксикам.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики артрита (например, ревматоидного артрита); конкретные средства включают, без ограничения, анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs), стероиды, синтетические DMARDS (например, без ограничения, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, ауранофин, ауротиомалат натрия, пеницилламин, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн и циклоспорин) и биологические DMARDS (например, без ограничения, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, ритуксимаб, голимумаб, цертолизумаб пегол, тоцилизумаб, блокаторы интерлейкина 1 и абатацепт).

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики аутоиммунных заболеваний; конкретные средства включают, без ограничения, глюкокортикоиды, цитостатические средства (например, аналоги пурина), алкилирующие средства (например, азотистые иприты (циклофосфамид), нитрозомочевины, соединения платины и др.), антиметаболиты (например, метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин), цитотоксические антибиотики (например, дактиномициновые антрациклины, митомицин С, блеомицин и митрамицин), антитела (например, анти-CD20, анти-CD25 или анти-CD3 (ОТК3) моноклональные антитела, атгам® и тимоглобулин®), циклоспорин, такролимус, рапамицин (сиролимус), интерфероны (например, IFN-β), TNF-связывающие белки (например, инфликсимаб (ремикейд™), этанерцепт (энбрел™) или адалимумаб (хумира™)), микофенолят, финголимод и мириоцин.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики инфекционных заболеваний; конкретные средства включают, без ограничения, антибиотики. Согласно конкретному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики инфекций любого органа человеческого организма; конкретные средства включают, без ограничения, аминогликозиды, ансамицины, карбацефем, карбапенемы, цефалоспорины, гликопептиды, линкозамиды, макролиды, монобактамы, нитрофураны, пенициллины, полипептиды, хинолоны, сульфонамиды, тетрациклины, антимикобактериальные средства, а также хлорамфеникол, фосфомицин, линезолид, метронидазол, мупироцин, рифамицин, тиамфеникол и тинидазол.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики васкулита, конкретные средства включают, без ограничения, стероиды (например, преднизон, преднизолон), циклофосфамид и, в соответствующих случаях кожных инфекций, антибиотики (например, цефалексин).

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики IPF, конкретные средства включают, без ограничения, пирфенидон и бозентан.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики бронхиальной астмы и/или ринита и/или COPD; конкретные средства включают, без ограничения, агонисты β₂-адренорецепторов (например, салбутамол, левабутерол, тербуталин и битолтерол), эпинефрин (ингаляционный или таблетки), антихолинергические средства (например, бромид ипратропия), глюкокортикоиды (пероральные или ингаляционные), β₂-агонисты пролонгированного действия (например, салметерол, формотерол, бамбутерол и пероральный альбутерол с замедленным высвобождением), сочетания ингаляционных стероидов и бронходилататоров пролонгированного действия (например, флутиказон/салметерол, будесонид/формотерол), антагонисты и ингибиторы синтеза лейкотриенов (например, монтелукаст, зафирлукаст и зилейтон), ингибиторы высвобождения медиатора (например, кромогликат и кетотифен), ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (например, Рофлумиласт), биологические регуляторы IgE ответа (например, омализумаб), антигистамины (например, цетеризин, циннаризин, фексофенадин) и вазоконстрикторы (например, оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин и трамазолин).

Кроме того, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено в сочетании с экстренными видами терапии бронхиальной астмы и/или COPD, причем такие виды терапии включают введение кислорода или гелиокса, распыляемого салбутамола или тербуталина (необязательно в сочетании с антихолинергическим средством (например, ипратропием), системных стероидов (пероральных или внутривенных, например, преднизона, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон или гидрокортизон), внутривенного салбутамола, неспецифических β-агонистов, инъекционных или ингаляционных (например, эпинефрина, изоэтарина, изопротеренола, метапротеренола), антихолинергических средств (внутривенных или распыленных, например, гликопирролята, атоприна, ипратропия), метилксантинов (теофиллина, аминофиллина, бамифиллина), ингаляционных анестетиков, которые обладают бронходилатирующим эффектом (например, изофлурана, галотана, энфлурана), кетамина и внутривенного суль-

фата магния.

Согласно одному варианту осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики воспалительного заболевания кишечника (IBD); конкретные средства включают, без ограничения, глюкокортикоиды (например, преднизон, будесонид), синтетические модифицирующие заболевание иммуномодулирующие средства (например, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические модифицирующие заболевание иммуномодулирующие средства (инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб и абатацепт).

Любые способы доставки пациенту двух или нескольких терапевтических средств как части той же схемы лечения, очевидные специалисту в данной области техники, включают посредством совместного введения. Хотя два или несколько средств могут быть введены одновременно в одной лекарственной форме, это не является обязательным. Такие средства могут быть введены в различных лекарственных формах в разное время.

Общие методики синтеза.

Общие сведения.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено из легкодоступных исходных веществ с использованием следующих общих способов и методик. Следует понимать, что в том случае когда обычные или предпочтительные технологические условия (т.е. значения температуры реакций, продолжительность реакций, молярные соотношения реагентов, растворители, величины давления, и т.д.) являются заданными, то также могут быть использованы другие технологические условия, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники посредством стандартных алгоритмов оптимизации.

Кроме того, специалистам в данной области техники будет очевидно, что для защиты определенных функциональных групп от участия в нежелательных реакциях могут потребоваться традиционно используемые защитные группы. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также условия, подходящие для введения и снятия защитной группы, хорошо известны из уровня техники. Например, многочисленные защитные группы и процессы их введения и удаления описаны в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition (2006) и в представленных в нем ссылках.

Следующие способы представлены детально касательно получения типового 6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она, который был представлен в списке, приведенном выше в настоящем документе. Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено из известных или коммерчески доступных исходных веществ и реагентов специалистом в области органического синтеза.

Если не указано иное, то все реагенты относились к коммерческой категории и использовались в состоянии поставки, без дополнительной очистки. В реакциях, проводимых в атмосфере инертного газа, использовали коммерчески доступные безводные растворители. Если не указано иное, то во всех других случаях использовали чистые для анализа растворители. Колонночную хроматографию проводили на стандартном силикагеле (30-70 мкм). Тонкослойную хроматографию проводили с использованием предварительно покрытых силикагелем 60 F-254 пластин (толщина 0,25 мм). Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker Advance 400 (400 МГц) или на ЯМР-спектрометре Bruker Advance 300 (300 МГц). Величины химического сдвига (δ) для спектров ¹H-ЯМР представляли в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (δ 0,00) или соответствующего пика остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Мультиплетность представляли как синглет (с), дублет (д), дублет дублетов (дд), триплет (т), квартет (кв), мультиплет (м) и уширенный (ушир.). Масс-спектры с ионизацией электрораспылением получали либо на LC/MS-системе Waters, либо на LC/MSD-системе Agilent 1100 Series. Для аналитической LCMS использовали колонки: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, внутренний диаметр 2,1 мм×длина 50 мм, или Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, внутренний диаметр 2,1 мм×длина 30 мм, или Waters XBridge C18 3,5 мкм, внутренний диаметр 2,1 мм×длина 50 мм. Во всех способах использовали градиенты MeCN/H₂O. MeCN и H₂O содержали 0,1% муравьиную кислоту или NH₃ (10 mM). Для препаративной LCMS использовали колонку Waters XBridge Prep C18 5 мкм ODB, внутренний диаметр 30 мм×длина 100 мм. Во всех способах использовали градиенты MeOH/H₂O или MeCN/H₂O. MeOH, MeCN и H₂O содержали 0,1% муравьиную кислоту или 0,1% диэтиламин. Для аналитической хиральной LC использовали колонку Chiralpak IA 5 мкм, 250×4,6 мм. Нагревание микроволнами проводили в реакторе Biotage Initiator.

Таблица I

Лист сокращений, использованных в разделе
Экспериментальная часть":

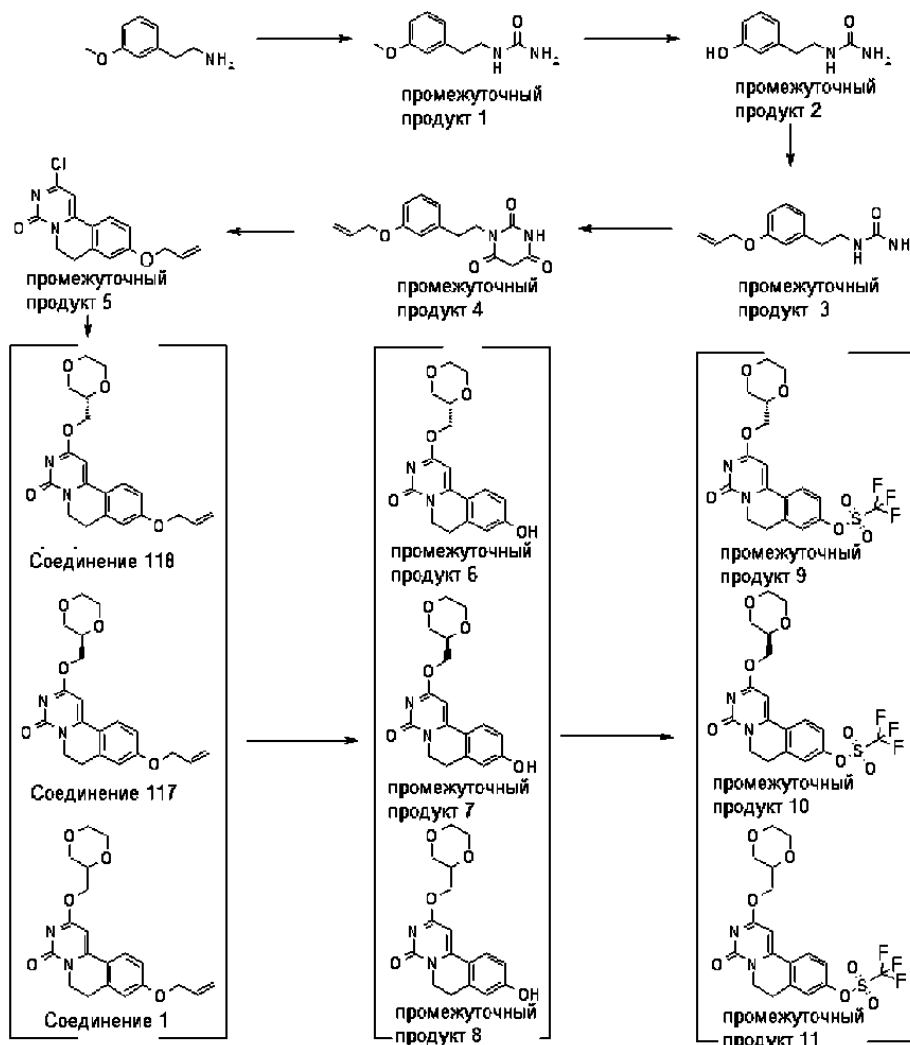
мкл	микролитр
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
АТР	аденозин-5'-трифосфат
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
шир. с	уширенный синглет
расч.	расчетное значение
кат.	каталитическое количество
д	дублет
дд	дублет дублетов
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO (DMCO)	диметилсульфоксид
DPBS	солевой раствор, забуференный фосфатом Дульбекко
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
экв.	эквивалент
г	грамм
GTPγS	гуанозин-5'-O-[гамма-тио] трифосфат

ч	час
Н	гептан
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
iPrOH	изопропанол
iPr ₂ O	диизопропиловый эфир
KHMDS	гексаметилдисилазан калия
LCMS	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
л	литр
м	мультиплет
MeOH	метанол
MeCN	ацетонитрил
MeI	метилиодид
MEK	метилэтиловый кетон
мг	миллиграмм
мин	минута
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль
MS	масс-спектрометрия
MW	молекулярная масса
MW (расч.)	расчетная молекулярная масса
MW (получ.)	полученная молекулярная масса
NADP	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NEAA	заменяемая аминокислота
NMP	N-метил-2-пирролидон
NMR (ЯМР)	ядерный магнитный резонанс
получ.	полученное значение
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd/C	палладированный уголь 10%
м.д.	миллионная доля
кв	квадруплет
об/мин	оборотов в минуту
к.т.	комнатная температура
Rt	время удержания
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил
с	синглет
SM	исходное вещество
spA	сцинтилляционный анализ сближения
SPE	твердофазная экстракция
STAB	триацетоксиборгидрид натрия
т	триплет
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

Общий способ синтеза.

Промежуточные продукты.

Промежуточные продукты для получения соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со следующими схемами.



Промежуточный продукт 1. [2-(3-Метоксифенил)этил]мочевина.

Раствор 3-метоксифенэтиламина (100 г, 661,3 ммоль, 1 экв.), мочевины (157,3 г, 2619,0 ммоль, 4 экв.), АсОН (36 мл) и водн. HCl (12 мл) в H₂O (800 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 суток. Реакционную смесь охлаждали до к.т., твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением промежуточного продукта 1.

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

Промежуточный продукт 2. [2-(3-Гидроксифенил)этил]мочевина.

Раствор промежуточного продукта 1 (72 г, 370,7 ммоль) в концентрированной HBr (500 мл) нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Реакционную смесь доводили до щелочных значений pH добавлением NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума с получением промежуточного продукта 2.

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

Промежуточный продукт 3. [2-(3-Аллилоксифенил)этил]мочевина.

К раствору промежуточного продукта 2 (45 г, 249,7 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (103,5 г, 749,1 ммоль, 3 экв.) в безводном DMF (300 мл) в атмосфере азота добавляли аллилбромид (50,5 мл, 499,4 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 суток, а затем досуха выпаривали DMF. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным Na₂CO₃, насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума с получением промежуточного продукта 3.

¹H ЯМР (MeOD-d₄) δ (м.д.): 7,24 (1H, т), 6,87-6,81 (3H, м), 6,16-6,06 (1H, м), 5,45 (1H, дд), 5,29 (1H, дд), 4,59-4,57 (2H, м), 3,38 (2H, т), 2,80 (2H, т).

Промежуточный продукт 4. 1-[2-(3-Аллилоксифенил)этил]пиримидин-2,4,6-трион.

Натрий (20,06 г, 872 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (1,4 л). Добавляли диэтилмалонат (132,4 мл, 872 ммоль, 1 экв.) и нагревали реакцию смесь с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли промежуточный продукт 3 (96 г, 436 ммоль, 0,5 экв.) в EtOH (300 мл) и нагревали реакцию смесь с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли 1н. водн. HCl, осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением промежуточного продукта 4.

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

MW (расч.): 288,3; MW (получ.): 289,3 (M+1).

Промежуточный продукт 5. 9-Аллилокси-2-хлор-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

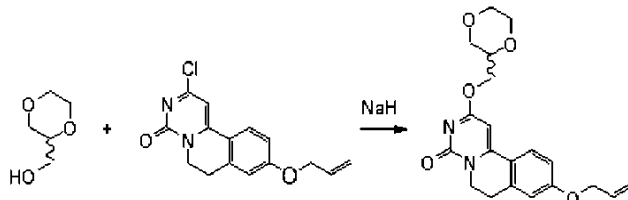
Раствор промежуточного продукта 4 (20 г, 69,4 ммоль, 1 экв.) в POCl_3 (150 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 суток. В условиях вакуума выпаривали POCl_3 , остаток растворяли в DCM и гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 . Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением продукта 5.

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

MW (расч.): 288,7; MW (получ.): 289,3 (M+1).

Общие способы.

Общий способ А.



К раствору NaH (2 экв., 60% в минеральном масле) в безводном DCM при 0°C добавляли 2-гидроксиметил[1,4]диоксан (2 экв.) с соответствующей хиральностью, спустя 15 мин при 0°C добавляли промежуточный продукт 5 (1 экв.) и перемешивали реакцию смесь при к.т. до завершения реакции. К реакционной смеси добавляли насыщенный NH_4Cl , органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Целевой продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле.

2-Гидроксиметил[1,4]диоксан, (R)-2-гидроксиметил[1,4]диоксан и (S)-2-гидроксиметил[1,4]диоксан являются коммерчески доступными или могут быть легко получены [Young Kim et al.; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007), 2667-2679].

Типовой синтез согласно общему способу А.

Соединение 118. 9-Аллилокси-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Раствор (R)-2-гидроксиметил[1,4]диоксана (56,6 г, 479 ммоль, 2 экв.) и NaH (19,9 г, 479 ммоль, 2 экв., 60% в минеральном масле) в безводном DCM (300 мл) перемешивали в течение 30 мин при 0°C. При 0°C добавляли раствор промежуточного продукта 5 (69,2 г, 240 ммоль, 1 экв.) в безводном DCM (700 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный NH_4Cl , органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения 118.

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

Соединение 1. 9-Аллилокси-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Соединение 1 получали с использованием общего способа А, используя в качестве исходного вещества 2-гидроксиметил[1,4]диоксан.

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

MW (расч.): 370,4; MW (получ.): 371,4 (M+1).

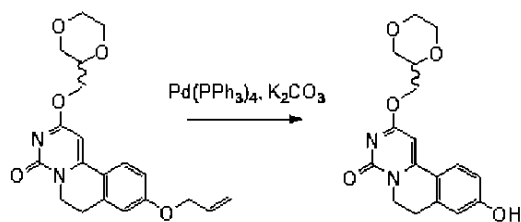
Соединение 117. 9-Аллилокси-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Соединение 117 получали с использованием общего способа А, используя в качестве исходного вещества (S)-2-гидроксиметил[1,4]диоксан.

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

MW (расч.): 370,4; MW (получ.): 371,2 (M+1).

Общий способ В.



К суспензии соединения 1, 117 или 118 (1 экв.) в смеси DCM/MeOH (1/1) добавляли K₂CO₃ (2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,05 экв.). Перед перемешиванием при к.т. реакционную смесь дегазировали. После завершения, к реакционной смеси добавляли воду, и разделяли водный слой. Значение pH водного раствора корректировали до pH 1 добавлением 2 М водн. HCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением промежуточного продукта 6, 7 или 8.

Типовой синтез согласно общему способу В.

Промежуточный продукт 6. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-гидрокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

К суспензии соединения 118 (31,15 г, 84,2 ммоль, 1 экв.) в смеси DCM/MeOH (1/1, 800 мл) добавляли K₂CO₃ (23,2 г, 138,2 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (4,86 г, 4,21 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли воду (800 мл) и разделяли водный слой. Значение pH водного раствора корректировали до pH 1 добавлением 2 М водн. HCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением промежуточного продукта 6.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,84 (1H, д), 6,77 (1H, дд), 6,74 (1H, д), 6,45 (1H, с), 4,25-4,23 (2H, м), 3,99 (2H, т), 3,87-3,75 (3H, м), 3,68-3,58 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,40-3,30 (1H, м), 2,91 (2H, т).

MW (расч.): 330,4; MW (получ.): 331,3 (M+1).

Промежуточный продукт 7. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-гидрокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Промежуточный продукт 7 получали с использованием общего способа В, используя в качестве исходного вещества соединение 117.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,83 (1H, д), 6,77 (1H, дд), 6,74 (1H, д), 6,44 (1H, с), 4,27-4,20 (2H, м), 3,98 (2H, т), 3,87-3,74 (3H, м), 3,68-3,57 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,40-3,34 (1H, м), 2,91 (2H, т).

Промежуточный продукт 8. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-гидрокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Промежуточный продукт 8 получали с использованием общего способа В, используя в качестве исходного вещества соединение 1.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,84 (1H, д), 6,77 (1H, дд), 6,74 (1H, д), 6,45 (1H, с), 4,27-4,20 (2H, м); 3,99 (2H, т), 3,88-3,73 (3H, м), 3,68-3,58 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,40-3,34 (1H, м), 2,91 (2H, т).

MW (расч.): 330,4; MW (получ.): 331,0 (M+1).

Общий способ С.

Раствор промежуточного продукта 6, 7 или 8 (1 экв.), N-фенил-бис-(трифторметансульфонимида) (1,2 экв.) и Et₃N (1,3 экв.) в DCM перемешивали при к.т. в атмосфере азота до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали неочищенное вещество путем кристаллизации из iPrOH с получением промежуточного продукта 9, 10 или 11. Типовой синтез согласно общему способу С.

Промежуточный продукт 9. Сложный 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Раствор промежуточного продукта 6 (24 г, 72,7 ммоль, 1 экв.), N-фенил-бис-(трифторметансульфонимида) (31,15 г, 87,2 ммоль, 1,2 экв.) и Et₃N (13,2 мл, 94,4 ммоль, 1,3 экв.) в DCM (700 мл) перемешивали при к.т. в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное вещество переносили в iPrOH (75 мл), нагревали с обратным холодильником и охлаждали до к.т. Спустя 2 суток при к.т. твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением промежуточного продукта 9.

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

Промежуточный продукт 10. Сложный 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Промежуточный продукт 10 получали с использованием общего способа С, используя в качестве исходного вещества промежуточный продукт 7.

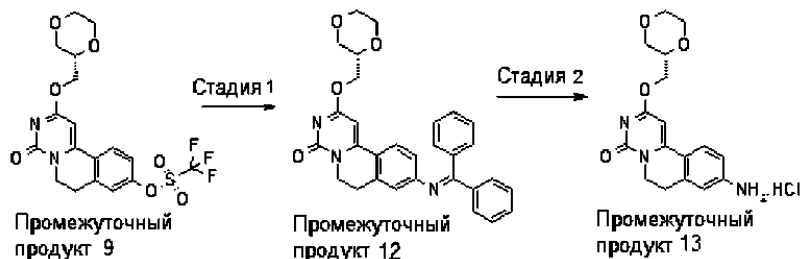
¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,83 (1H, д), 7,34 (1H, дд), 7,29 (1H, д), 6,41 (1H, с), 4,51-4,41 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,05-4,00 (1H, м), 3,91-3,66 (5H, м), 3,52 (1H, т), 3,11 (2H, т).

Промежуточный продукт 11. Сложный 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Промежуточный продукт 11 получали с использованием общего способа С, используя в качестве исходного вещества промежуточный продукт 8.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 8,21 (1H, д), 7,65 (1H, д), 7,54 (1H, дл), 6,75 (1H, с), 4,28-4,26 (2H, м), 4,04 (2H, т), 3,90-3,84 (1H, м), 3,81-3,75 (2H, м), 3,68-3,58 (2H, м), 3,53-3,47 (1H, м), 3,41-3,36 (1H, м), 3,10 (т, 2H).

MW (расч.): 462,4; MW (получ.): 463,3 (M+1).



Промежуточный продукт 13. 9-Амино-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она гидрохлорид.

Стадия 1. 9-(Бензгидрилиденамино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 12).

Раствор промежуточного продукта 9 (1 г, 2,16 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 мг, 0,11 ммоль 0,05 экв.), Cs_2CO_3 (2,11 г, 6,48 ммоль, 3 экв.), BINAP (134 мг, 0,21 ммоль, 0,1 экв.) и бензофенонимина (587 мг, 3,24 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (20 мл) нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. Растворитель выпаривали досуха, неочищенную смесь переносили в воду и экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях вакуума. После очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле получали 9-(бензгидрилиденамино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 12) и сразу использовали его на следующей стадии.

Стадия 2. 9-Амино-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она гидрохлорид (промежуточный продукт 13).

К раствору промежуточного продукта 12 в минимальном объеме DCM/ Et_2O добавляли 2н. HCl в Et_2O (4 мл). Осадок отфильтровывали и сушили с получением промежуточного продукта 13.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 7,82 (1H, д), 7,45 (3H, шир.), 6,68 (1H, д), 6,67 (1H, с), 6,51 (1H, с), 4,32 (2H, д), 3,99 (2H, т), 3,90-3,84 (1H, м), 3,82-3,35 (6H, м), 2,88 (2H, т).

MW (расч.): 329,4; MW (получ.): 330,2 (M+1).

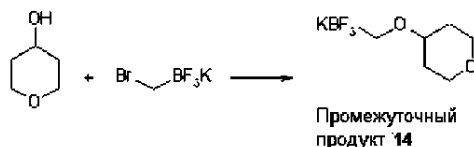
Общий способ D.



К раствору NaN (2 экв., 60% в минеральном масле) в THF при 0°C добавляли соответствующий спирт (2 экв.). Реакционную смесь нагревали до к.т. в течение 30 мин, а затем снова охлаждали до 0°C . К реакционной смеси одной порцией добавляли бромметилтрифторборат калия (1 экв.) и перемешивали смесь при к.т. от нескольких часов до 3 суток (проводя мониторинг методом ^{19}F -ЯМР). Реакционную смесь гасили добавлением раствора KHF_2 (1,5 М, 3 экв.) и упаривали смесь досуха. Остаток суспендировали в ацетоне, неорганические вещества отфильтровывали и упаривали фильтрат досуха. Остаток суспендировали в минимальном количестве ацетона, добавляли Et_2O и получали продукт путем фильтрации.

Типовой синтез согласно общему способу D.

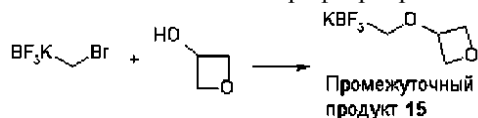
Промежуточный продукт 14. Тетрагидро-2Н-пиран-4-олметилтрифторборат калия.



К раствору NaN (60 мг, 1,49 ммоль, 2 экв., 60% в минеральном масле) в THF (4 мл) при 0°C добавляли тетрагидропиран-4-ол (152 мг, 1,49 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до к.т. в течение 30 мин, а затем снова охлаждали до 0°C . К реакционной смеси одной порцией добавляли бромметилтрифторборат (150 мг, 0,75 ммоль, 1 экв.) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 суток (проводя мониторинг методом ^{19}F -НМР). Реакционную смесь гасили добавлением раствора KHF_2 (1,5 мл, 1,5 М, 3 экв.) и упаривали смесь досуха. Остаток суспендировали в ацетоне, неорганические вещества отфильтровывали и упаривали фильтрат досуха. Остаток суспендировали в минимальном количестве ацетона (1,5 мл) и добавляли Et_2O (6 мл). Промежуточный продукт 14 получали путем фильтрации.

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

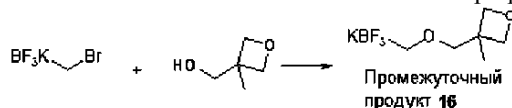
Промежуточный продукт 15. 3-Оксиоксетанметилтрифторборат калия.



Промежуточный продукт 15 получали посредством общего способа D с оксетан-3-олом (неорганическими веществами восстанавливался трифторборат, а не фильтрат).

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

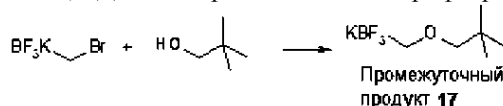
Промежуточный продукт 16. 3-Метил-3-метилоксиоксетанметилтрифторборат калия.



Промежуточный продукт 16 получали посредством общего способа D с (3-метилоксетан-3-ил)метанолом (неорганическими веществами восстанавливался трифторборат, а не фильтрат).

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

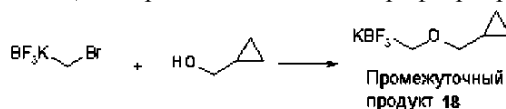
Промежуточный продукт 17. 2,2-Диметилпропилоксиметилтрифторборат калия.



Промежуточный продукт 17 получали посредством общего способа D с 2,2-диметилпропан-1-олом.

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

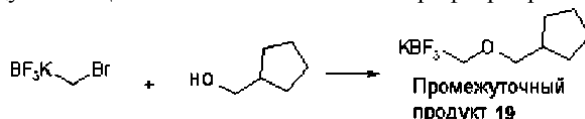
Промежуточный продукт 18. Циклопропилметоксиметилтрифторборат калия



Промежуточный продукт 18 получали посредством общего способа D с циклопропилметанолом.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 3,00 (2H, д), 2,46 (2H, д), 1,00-0,82 (1H, м), 0,46-0,31 (2H, м), 0,13-0,00 (2H, м).

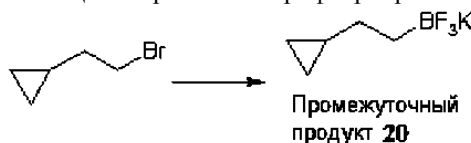
Промежуточный продукт 19. Циклопентилметоксиметилтрифторборат калия.



Промежуточный продукт 19 получали посредством общего способа D с циклопентилметанолом.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 3,04 (2H, д), 2,46 (2H, д), 2,08-1,94 (1H, м), 1,47 (6H, шир. с), 1,07-1,22 (2H, м).

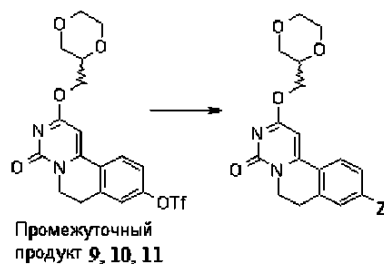
Промежуточный продукт 20. 2-Циклопропилэтилтрифторборат калия.



В 2-горлую круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником и капельной воронкой, в атмосфере N_2 загружали Mg (193 мг, 8,05 ммоль, 3 экв.) и Et_2O (1 мл). Добавляли одну каплю чистого (2-бромэтил)циклопропана, а затем две капли дибромэтана. После появления первых пузырьков, по каплям добавляли (2-бромэтил)циклопропан (400 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.) в Et_2O (5 мл). После завершения добавления полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 1 ч. В отдельной колбе, продуваемой N_2 , раствор $\text{B}(\text{OMe})_3$ (0,45 мл, 4,02 ммоль, 1,5 экв.) в THF (6 мл) охлаждали до -78°C . К этому раствору через двустороннюю иглу по каплям добавляли суспензию 2-циклопропилэтилмагнийбромида. Смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при -78°C , а затем нагревали до к.т. в течение 1 ч. После охлаждения смеси до 0°C по каплям добавляли насыщенный раствор KHF_2 (2,5 мл, 4,5 М, 4,1 экв.) и оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. Спустя 30 мин раствор концентрировали в условиях вакуума. Высушенные твердые вещества растирали с горячим ацетоном и фильтровали для удаления неорганических солей. Полученный фильтрат концентрировали, и растирали твердый остаток с Et_2O . 2-Циклопропилэтилтрифторборат калия фильтровали и сушили в условиях вакуума.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 1,07-0,92 (2H, м), 0,66-0,53 (1H, м), 0,27-0,21 (2H, м), 0,067-0,07 (2H, м), -0,117-0,17 (2H, м).

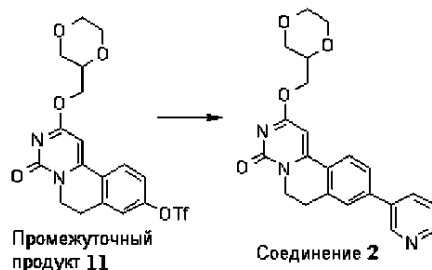
Общий способ E.



Во флакон загружали промежуточный продукт 9, 10 или 11 (1 экв.), соответствующую бороновую кислоту, сложный бороновый эфир или трифторборат калия (4,4 экв.), Cs_2CO_3 (2,6 экв.), $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2\cdot\text{DCM}$ (0,05 экв.) в смеси 1,4-диоксан/ H_2O (10/1, об/об) и дегазировали смесь пропусканием N_2 . Флакон герметично закрывали и нагревали при 80°C . После завершения реакции флакон охлаждали до к.т. и либо извлекали из реакционной смеси продукт реакции, либо выпаривали из нее летучие вещества в условиях вакуума. Затем получали продукт путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле, препаративной TLC или препаративной HPLC-MS.

Типовой синтез согласно общему способу E.

Соединение 2. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он.

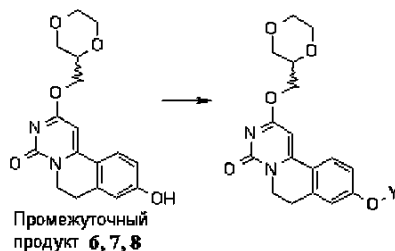


Во флакон загружали промежуточный продукт 11 (84 мг, 0,074 ммоль, 1 экв.), пиридин-3-бороновую кислоту (40 мг, 0,327 ммоль, 4,4 экв.), Cs_2CO_3 (62 мг, 0,190 ммоль, 2,6 экв.), $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2\cdot\text{DCM}$ (3,3 мг, 0,004 ммоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл) и дегазировали смесь пропусканием N_2 .

Флакон герметично закрывали и нагревали при 80°C . Спустя 1 ч флакон охлаждали до к.т. и выпаривали летучие вещества в условиях вакуума. Затем остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 7,5% MeOH/DCM с получением соединения 2.

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

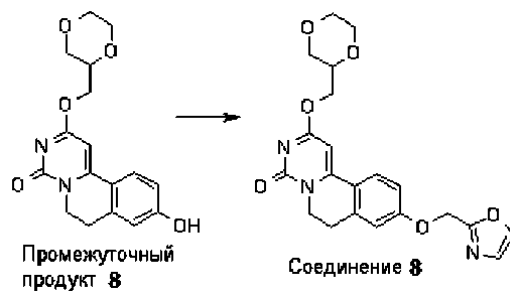
Общий способ F.



Раствор промежуточного продукта 6, 7 или 8 (1 экв.), соответствующего алкилирующего агента (1,5 экв.), K_2CO_3 (2 экв.), KI (1 экв.) в MEK нагревали при 80°C . После завершения реакции летучие вещества выпаривали досуха и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта.

Типовой синтез согласно общему способу F.

Соединение 8. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксазол-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

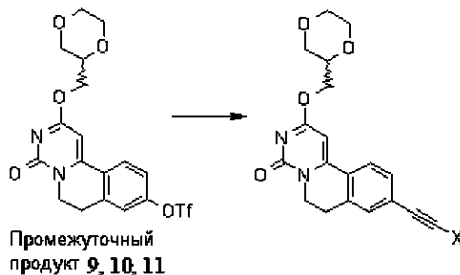


Раствор промежуточного продукта 8 (40 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), 2-хлорметилоксазола (21 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.), K_2CO_3 (33 мг, 0,24 ммоль, 2 экв.), KI (20 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в MEK (2 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 4% MeOH/DCM с получением соединения 8.

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

MW (расч.): 411,4; MW (получ.): 412,4 (M+1).

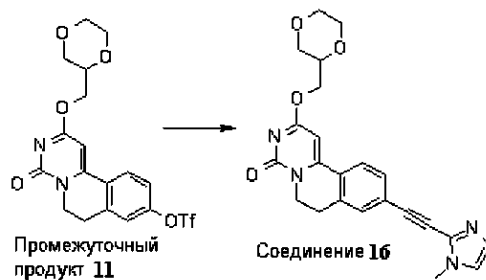
Общий способ G.



Промежуточный продукт 9, 10, 11 (1 экв.) растворяли в DMF, добавляли соответствующий алкин (3 экв.) а затем TEA (3,5 экв.) и дегазировали смесь. Добавляли $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (0,05 экв.) и CuI (0,2 экв.) и нагревали реакционную смесь при 80°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до к.т. и либо извлекали из нее продукт реакции, либо выпаривали из нее летучие вещества в условиях вакуума. Затем получали продукт путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле, препаративной TLC или препаративной HPLC-MS.

Типовой синтез согласно общему способу G.

Соединение 16. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1H-имидазол-2-илэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он

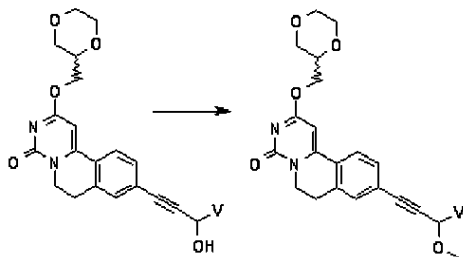


Промежуточный продукт 11 (1,4 г, 3,03 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (20 мл), добавляли 5-этинил-1-метил-1H-имидазол (0,92 мл, 9,09 ммоль, 3 экв.), а затем TEA (1,48 мл, 10,61 ммоль, 3,5 экв.). Смесь дегазировали и добавляли $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (106 мг, 0,15 ммоль, 0,05 экв.) и CuI (115 мг, 0,61 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и гасили добавлением солевого раствора, а затем экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и выпаривали растворитель в условиях вакуума. Неочищенный продукт затем очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0→5% MeOH в DCM с получением соединения 16.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ (м.д.): 7,73 (1H, д), 7,57-7,50 (2H, м), 7,48-7,45 (1H, м), 7,42 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,53-4,39 (2H, м), 4,28-4,23 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,94-3,64 (8H, м), 3,52 (1H, дд), 3,06 (2H, т).

MW (расч.): 418,4; MW (получ.): 419,4 (M+1).

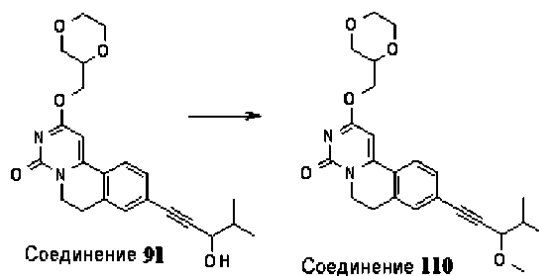
Общий способ Н.



К раствору соответствующего ацетиленового спирта (1 экв.) в THF добавляли *t*-BuOK (3 экв.), затем добавляли MeI (10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и упаривали фильтрат досуха. Продукт получали после очистки методом препаративной TLC.

Типовой синтез согласно общему способу Н.

Соединение 110. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-он

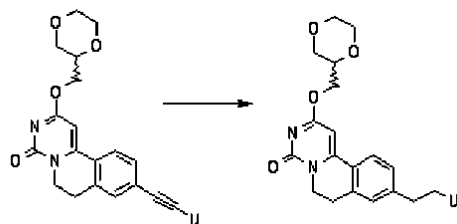


К раствору соединения 90 (20 мг, 0,049 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли *t*-BuOK (5,19 мг, 0,046 ммоль, 0,95 экв.), затем добавляли MeI (0,030 мл, 0,487 ммоль, 10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Добавляли еще немного *t*-BuOK (11 мг, 0,097 ммоль, 2 экв.) и перемешивали реакционную смесь еще в течение суток. Реакционную смесь фильтровали и упаривали фильтрат досуха. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC, элюируя 2% MeOH/DCM с получением соединения 110.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,70-7,60 (1H, д), 7,50-7,42 (1H, д), 7,39 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,25-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (2H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,56-3,45 (4H, м), 3,05-3,95 (2H, м), 2,15-1,95 (1H, м), 1,15-1 (6H, т).

MW (расч.): 424,5; MW (получ.): 425,2 (M+1).

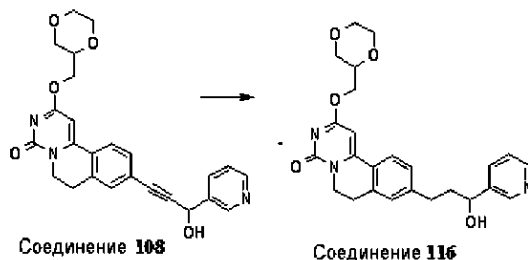
Общий способ I.



Во флакон загружали Pd/C (10% мас./мас.) и добавляли раствор соответствующего алкина (1 экв.) в MeOH. Систему продували N₂, после чего заполняли H₂, а затем перемешивали реакционную смесь при к.т. до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали фильтрат досуха. Чистый продукт получали после очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле, препаративной TLC или препаративной HPLC-MS.

Типовой синтез согласно общему способу I.

Соединение 116. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он

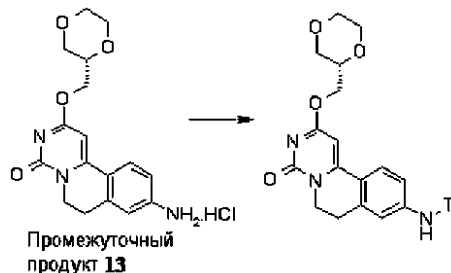


Во флакон загружали Pd/C (9 мг, 10% мас./мас.) и добавляли раствор соединения 108 (87 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл). Систему продували N₂, после чего заполняли H₂, а затем перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали фильтрат досуха. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC-MS с получением соединения 116.

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

MW (расч.): 449,5; MW (получ.): 450,1 (M+1).

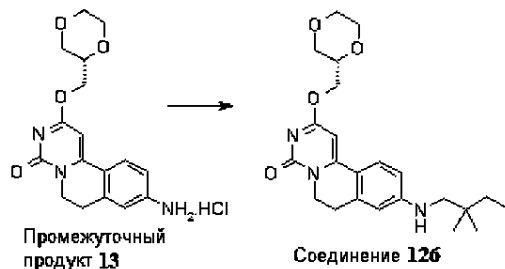
Общий способ J.



Промежуточный продукт 13 (1 экв.) растворяли в DMF, добавляли соответствующий альдегид (4 экв.), а затем KOH (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т., после чего добавляли STAB (10 экв.), а затем перемешивали смесь при к.т. до завершения реакции. Затем смесь гасили добавлением насыщенного солевого раствора, экстрагировали EtOAc, органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали досуха. Путем очистки методом препаративной HPLC-MS получали соответствующий продукт.

Типовой синтез согласно общему способу J.

Соединение 126. 9-(2,2-Диметилбутиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он

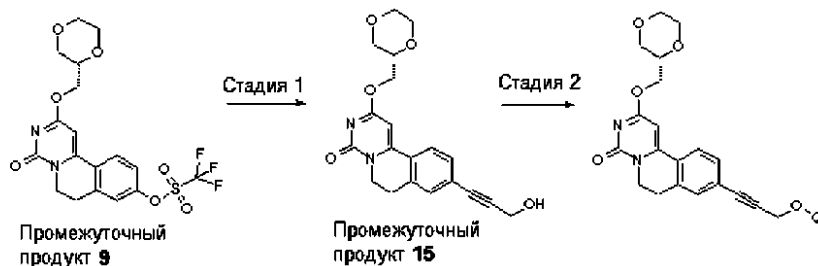


Промежуточный продукт 13 (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (2 мл), добавляли 2,2-диметилбутаналь (56 мг, 0,56 ммоль, 4 экв.), а затем KOH (8 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т., после чего добавляли STAB (297 мг, 1,40 ммоль, 10 экв.), а затем перемешивали смесь в течение 2 суток при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного солевого раствора и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC-MS с получением соединения 126.

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

MW (расч.): 413,5; MW (получ.): 414,4 (M+1).

Общий способ К.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 15).

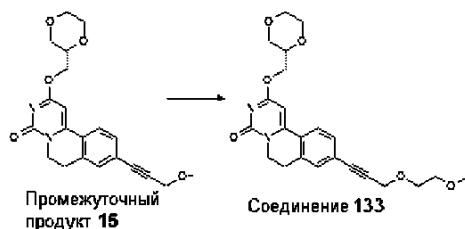
Промежуточный продукт 15, 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он, синтезировали согласно общему способу Е из промежуточного продукта 9 и проп-2-ин-1-ола.

Стадия 2.

Промежуточный продукт 15 (1 экв.) растворяли в смеси THF/DMF (1/1), добавляли NaH (1,1 экв., 60% в минеральном масле), а затем соответствующий алкилирующий агент (1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 70°C. После завершения реакции из смеси выделяли продукт насыщенным соевым раствором и EtOAc, органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали досуха. Путем очистки методом препаративной HPLC-MS получали соответствующий продукт.

Типовой синтез согласно общему способу К.

Соединение 133. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-метоксиэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он



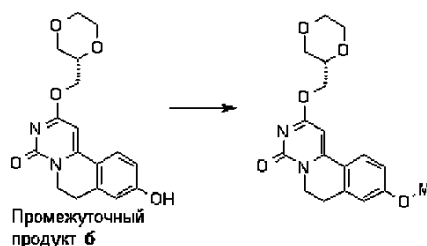
Промежуточный продукт 15 (92 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.)

растворяли в смеси THF/DMF (6 мл, 1/1), добавляли NaH (11 мг, 0,275 ммоль, 1,1 экв., 60% в минеральном масле), а затем 1-бром-2-метоксиэтан (35 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч, а затем при 70°C в течение 1 суток. Из смеси выделяли продукт насыщенным соевым раствором и EtOAc, органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC-MS с получением соединения 133.

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

MW (расч.): 426,5; MW (получ.): 427,4 (M+1).

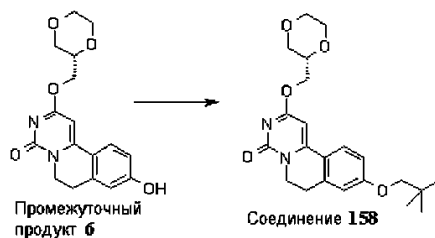
Общий способ L.



К раствору t-BuOK (2,2 экв.) в DMF при 0°C по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 6 (1 экв.) в DMF и перемешивали смесь в течение 1ч. К полученному раствору при 0°C по каплям добавляли раствор подходящего алкилирующего агента (10 экв.) в DMF, а затем перемешивали реакционную смесь при 80°C. После завершения реакции смесь охлаждали до к.т., гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Продукт выделяли путем очистки методом препаративной TLC.

Типовой синтез согласно общему способу L.

Соединение 158. 9-(2,2-Диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он



К раствору t-BuOK (19 мг, 0,166 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 6 (50 мг, 0,151 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. К полученному раствору при 0°C по каплям добавляли раствор 1-йод-2,2-диметилпропана (0,021 мл, 0,159 ммоль, 1,05 экв.) в DMF (2 мл), а затем перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 1 суток. Дополнительно добавляли 1-йод-2,2-диметилпропан (0,4 мл, 10 экв.) и t-BuOK (19 мг, 0,166 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 80°C еще в течение суток. Смесь охлаждали до к.т., гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Соединение 158 получали путем очистки методом препаративной TLC [DCM/MeOH, 98/2].

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

MW (расч.): 400,5; MW (получ.): 401,2 (M+1).

Соединения согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены, как описано ниже.

Соединение 1. 9-Аллилокси-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 2. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 3. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-4-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и пиридин-4-бороновой кислоты.

Соединение 4. 2-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 2-цианофенилбороновой кислоты.

Соединение 5. 3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 3-цианофенилбороновой кислоты.

Соединение 6. 4-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 4-цианофенилбороновой кислоты.

Соединение 7. [2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-илокси]ацетонитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и бромацетонитрила, KI не использовали в экспериментальной части.

Соединение 8. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксазол-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 9. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(пиридин-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и пиридин-2-илметанола гидрохлорида.

Соединение 10. 9-(3,5-Дихлорфенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 3,5-дихлорфенилбороновой кислоты.

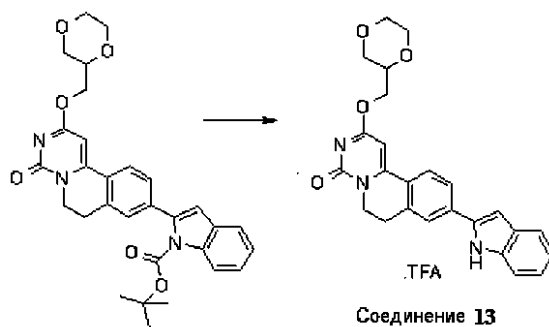
Соединение 11. 9-Бензофуран-2-ил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 1-бензофуран-2-илбороновой кислоты.

Соединение 12. Сложный трет-бутиловый эфир 2-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]индол-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 1-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-индол-2-илбороновой кислоты.

Соединение 13. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индол-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Соединение 12

Соединение 13

Соединение 12 (57 мг, 0,11 ммоль) растворяли в смеси DCM/TFA (1/1, 2 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 6 ч. Смесь упаривали досуха с получением соединения 13 в виде трифторацетата.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.д.): 8,11 (1H, д), 7,95-7,86 (2H, м), 7,57 (1H, д), 7,43 (1H, д), 7,15 (1H, т), 7,10 (1H, д), 6,71 (1H, с), 4,31-4,25 (2H, м), 4,09 (2H, т), 3,92-3,84 (1H, м), 3,79 (2H, тд), 3,71-3,57 (2H, м), 3,55-3,46 (1H, м), 3,40 (1H, дд), 3,08 (2H, т).

MW (расч.): 429,5 MW (получ.): 430,5 (M+1).

Соединение 14. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты.

Соединение 15. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-трифторметилпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2-(трифторметил)пиридин-5-бороновой кислоты.

Соединение 16. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метил-3Н-имидазол-4-илэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 17. 9-(5-трет-Бутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 5-(трет-бутил)-3-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола.

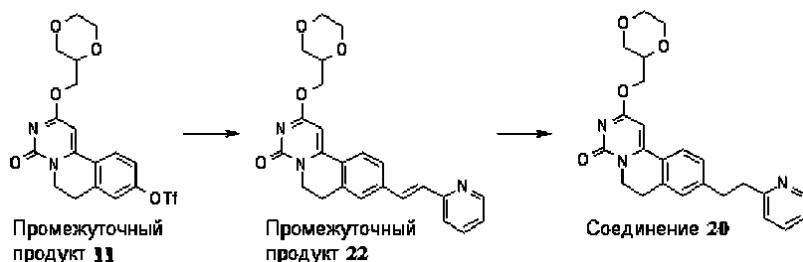
Соединение 18. Метиламид 5-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинакольного эфира 2-(N-метиламинокарбонил)пиридин-5-бороновой кислоты.

Соединение 19. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пент-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и пент-1-ина.

Соединение 20. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-((E)-2-пиридин-2-илвинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 22).

В круглодонную колбу в атмосфере N_2 загружали промежуточный продукт 11 (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), 2-винилпиридин (0,014 мл, 0,13 ммоль, 1,2 экв.), $(DPPF)PdCl_2 \cdot DCM$ (4,4 мг, 0,0054 ммоль, 0,05 экв.) и TEA (0,03 мл, 0,22 ммоль, 2 экв.), а затем дегазировали смесь. Затем добавляли DMF (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и упаривали досуха, а затем очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0→3% MeOH в DCM, с получением промежуточного продукта 22, 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-((E)-2-пиридин-2-илвинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она.

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

MW (расч.): 417,5; MW (получ.): 418,4 (M+1).

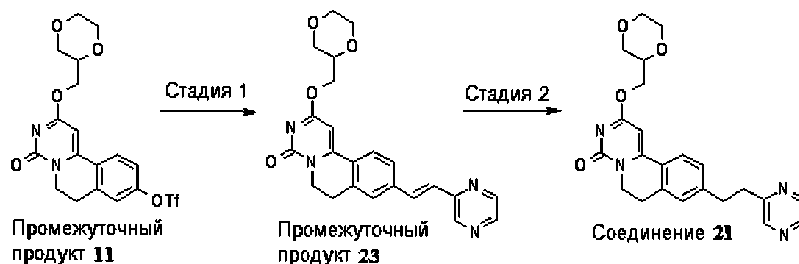
Стадия 2. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 20).

В круглодонную колбу загружали промежуточный продукт 22 (45 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), PtO_2 (6 мг, 0,025 ммоль, 0,23 экв.) и добавляли THF (2 мл). Систему продували N_2 , после чего заполняли H_2 , а затем перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через гуанидиновый картридж для SPE и выпаривали растворитель досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 1→10% MeOH в DCM, с получением соединения 20.

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

MW (расч.): 419,5; MW (получ.): 420,5 (M+1).

Соединение 21. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиразин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-((E)-2-пиразин-2-илвинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 23).

В круглодонную колбу в атмосфере N_2 загружали промежуточный продукт 11 (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), 2-винилпиридин (0,014 мл, 0,13 ммоль, 1,2 экв.), $(DPPF)PdCl_2 \cdot DCM$ (4,4 мг, 0,0054 ммоль, 0,05 экв.) и TEA (0,03 мл, 0,22 ммоль, 2 экв.), а затем дегазировали смесь. Затем добавляли DMF (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и упаривали досуха, а затем очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0→4% MeOH в DCM, с получением промежуточного продукта 23, 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-((E)-2-пиразин-2-илвинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она.

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

MW (расч.): 418,5; MW (получ.): 419,4 (M+1).

Стадия 2. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиразин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 21).

В круглодонную колбу загружали промежуточный продукт 23 (38 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.), PtO₂ (5 мг, 0,021 ммоль, 0,23 экв.) и добавляли THF (2 мл). Систему продували N₂, после чего заполняли H₂, а затем перемешивали смесь в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через гуанидиновый картридж для SPE и выпаривали растворитель досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 1→10% MeOH в DCM, с получением соединения 21.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 8,55 (1H, дд), 8,44 (2H, дд), 7,63 (1H, д), 7,22 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,36-4,53 (2H, м), 4,17-4,26 (2H, м), 3,95-4,07 (1H, м), 3,61-3,93 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,17 (4H, с), 2,99 (2H, т).

MW (расч.): 420,5; MW (получ.): 421,5 (M+1).

Соединение 22. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1H-индол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 5-индолилбороновой кислоты.

Соединение 23. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 2-метоксифенилбороновой кислоты.

Соединение 24. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинакольного эфира 3-метокси-5-пиридинбороновой кислоты.

Соединение 25. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1H-индазол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 1H-индазол-5-бороновой кислоты.

Соединение 26. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 4-метоксифенилбороновой кислоты.

Соединение 27. 3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензамид.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 3-аминокарбонилфенилбороновой кислоты.

Соединение 28. 5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-2-фторбензамид.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 3-(аминокарбонил)-4-фторбензолбороновой кислоты.

Соединение 29. N-{3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]фенил}ацетамид.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 3-ацетамидофенилбороновой кислоты.

Соединение 30. 9-Циклопропилэтил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и этилциклопропана.

Соединение 31. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-гидроксициклопентилэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 1-этилциклопентанола.

Соединение 32. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиримидин-5-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и 5-пиримидинилбороновой кислоты.

Соединение 33. 9-Циклогекс-1-енил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинакольного эфира циклогексен-1-бороновой кислоты.

Соединение 34. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1H-индол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинакольного эфира 1-метилиндола-5-бороновой кислоты.

Соединение 35. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-метилпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 6-метилпиридин-3-илбороновой кислоты.

Соединение 36. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-2-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и 2-этинилпиридина.

Соединение 37. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и 3-метоксипропина.

Соединение 38. 5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пент-4-иннитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и пент-4-иннитрила.

Соединение 39. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и проп-2-ин-1-ола.

Соединение 40. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенилэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и 1-этинил-4-метоксибензола.

Соединение 41. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и 3-этинилпиридина.

Соединение 42. 4-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-N-метилбензамид.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 4-(N-метиламинокарбонил)фенилбороновой кислоты.

Соединение 43. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 3-метоксифенилбороновой кислоты.

Соединение 44. 9-(2-Хлорфенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2-хлорфенилбороновой кислоты.

Соединение 45. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и проп-3-ин-1-ола.

Соединение 46. 9-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 3-хлорметил-1,5-диметил-1Н-пиразола.

Соединение 47. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1Н-пиразол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 3-хлорметил-1-метил-1Н-пиразола.

Соединение 48. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метил[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 5-хлорметил-3-метил[1,2,4]оксадиазола.

Соединение 49. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-морфолин-4-илфенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 4-морфолинофенилбороновой кислоты, и CsF в качестве основания и DMF в качестве рас-

творителя.

Соединение 50. 3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-4-фторбензамид.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 5-карбамоил-2-фторбензолбороновой кислоты, и CsF в качестве основания и DMF в качестве растворителя.

Соединение 51. 3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-5-фторбензамид.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 3-(аминокарбонил)-5-фторбензолбороновой кислоты, и CsF в качестве основания и DMF в качестве растворителя.

Соединение 52. 9-(3,3-Диметилбут-1-инил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 3,3-диметилбут-1-ина.

Соединение 53. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-4-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 4-этинилпиридина.

Соединение 54. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилизоксазол-5-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 5-хлорметил-3-метилизоксазола.

Соединение 55. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 2-метилбут-3-ин-2-ола.

Соединение 56. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2-метокси-3-пиридинилбороновой кислоты.

Соединение 57. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и (цианометил)трифторбората калия.

Соединение 58. 9-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинакольного эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты.

Соединение 59. 5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пиридин-2-карбонитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинакольного эфира 2-цианопиридин-5-бороновой кислоты.

Соединение 60. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинакольного эфира 6-изопропоксипиридин-3-бороновой кислоты.

Соединение 61. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-этоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 6-этоксипиридин-3-бороновой кислоты.

Соединение 62. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридинил]морфолина.

Соединение 63. 9-(2,3-Диметоксифенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2,3-диметоксифенилбороновой кислоты.

Соединение 64. 9-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 3-хлор-2-метоксипиридин-4-бороновой кислоты.

Соединение 65. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метилпиридин-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 2-метилпиридин-4-бороновой кислоты.

Соединение 66. 3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]изоникотинитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 4-цианопиридин-3-бороновой кислоты.

Соединение 67. 9-(2,5-Диметоксифенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2,5-диметоксифенилбороновой кислоты.

Соединение 68. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-5'-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридинил]пиперидин.

Соединение 69. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-этоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2-этоксипиридин-3-бороновой кислоты.

Соединение 70. 9-(2,6-Диметоксипиридин-3-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2,6-диметокси-3-пиридинбороновой кислоты.

Соединение 71. 4-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]никотинитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 3-цианопиридин-4-бороновой кислоты.

Соединение 72. 9-трет-Бутоксиметил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и трет-бутоксиметилтрифторбората калия.

Соединение 73. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2-(пирролидин-1-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.

Соединение 74. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и 2-(1-пирролидинил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.

Соединение 75. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-фенилоксазол-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 2-хлорметил-5-фенилоксазола.

Соединение 76. 9-(5-трет-Бутилоксазол-2-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 5-трет-бутил-2-хлорметиллоксазола.

Соединение 77. 9-(5-Циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 3-хлорметил-5-циклопропил[1,2,4]оксадиазола.

Соединение 78. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-этил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 3-хлорметил-5-этил[1,2,4]оксадиазола.

Соединение 79. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 3-хлорметил-5-метил[1,2,4]оксадиазола.

Соединение 80. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-изопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 8 и 3-хлорметил-5-изопропил[1,2,4]оксадиазола.

Соединение 81. 9-Циклопентилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и этинилциклопентана.

Соединение 82. 9-Циклогексилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и этинилциклогексана.

Соединение 83. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 3-метилбут-1-ина.

Соединение 84. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-гекс-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и гекс-1-ина.

Соединение 85. 9-[3-(Бензилметиламино)проп-1-инил]-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и бензилметилпроп-2-иниламина.

Соединение 86. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-5-метилгекс-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 5-метилгекс-1-ин-3-ола и iPr_2NH в качестве основания и THF в качестве растворителя.

Соединение 87. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и бут-3-ин-2-ола и iPr_2NH в качестве основания, и THF в качестве растворителя.

Соединение 88. 9-Циклопропил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и циклопропилтрифторбората калия.

Соединение 89. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и пент-1-ин-3-ола и iPr_2NH в качестве основания и THF в качестве растворителя.

Соединение 90. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 4-метилпент-1-ин-3-ола и iPr_2NH в качестве основания и THF в качестве растворителя.

Соединение 91. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 3-этилпент-1-ин-3-ола и iPr_2NH в качестве основания и THF в качестве растворителя.

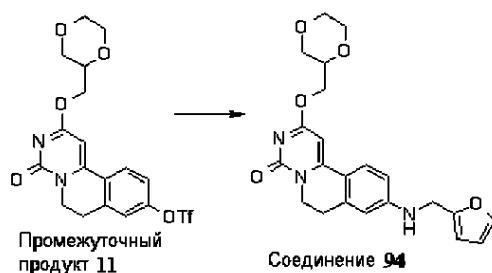
Соединение 92. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-фенилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и 2-фенилбут-3-ин-2-ола и Cs_2CO_3 в качестве основания и MeCN в качестве растворителя при нагревании с обратным холодильником.

Соединение 93. 9-(3-Бензиламинопроп-1-инил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и бензилпроп-2-инил-амин и Cs_2CO_3 в качестве основания и MeCN в качестве растворителя при нагревании с обратным холодильником.

Соединение 94. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[(фуран-2-илметил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Суспензию промежуточного продукта 11 (200 мг, 0,433 ммоль, 1 экв.), фуран-2-илметанамина (0,038 мл, 0,433 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (0,17 г, 0,519 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (4 мл) дегазировали с использованием Ag в течение 30 мин, после чего добавляли BINAP (\pm) (16 мг, 0,026 ммоль, 0,06 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 мг, 0,017 ммоль, 0,04 экв.). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли BINAP (\pm) (16 мг, 0,026 ммоль, 0,06 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 мг, 0,017 ммоль, 0,04 экв.) и дегазировали реакционную смесь. Реакционную смесь нагревали до 80°C еще в течение 1 суток. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли BINAP (\pm) (16 мг, 0,026 ммоль, 0,06 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 мг, 0,017 ммоль, 0,04 экв.) и дегазировали реакционную смесь. Реакционную смесь нагревали до 80°C еще в течение 1 суток. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли DCM и промывали 0,5н. водным KHSO_4 . Водный слой экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC-MS [H_2O (98 \rightarrow 2) : MeCN (2 \rightarrow 98)/0,1% HCO_2H] с получением соединения 94.

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

MW (расч.): 409,4; MW (получ.): 410,2 (M+1).

Соединение 95. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 1-этил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты.

Соединение 96. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 1-(3-метилбутил)-1H-пиразол-4-бороновой кислоты.

Соединение 97. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метилфуран-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 2-метилфуран-5-бороновой кислоты.

Соединение 98. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксигекс-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и гекс-1-ин-3-ола и Cs_2CO_3 в качестве основания и MeCN в качестве растворителя при нагревании с обратным холодильником.

Соединение 99. 9-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты.

Соединение 100. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира пиразол-4-бороновой кислоты.

Соединение 101. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 11 и сложного пинаколового эфира 1-пропил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты.

Соединение 102. 2-[2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 10 и сложного пинаколового эфира 2-цианофенилбороновой кислоты.

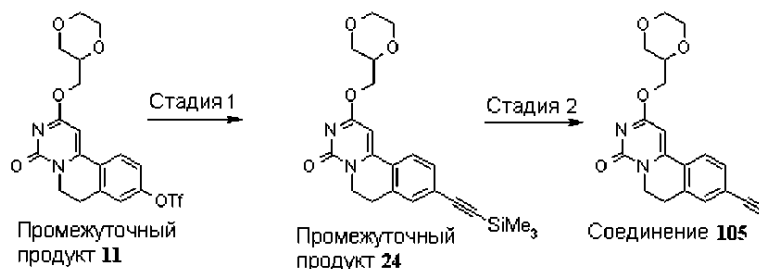
Соединение 103. 2-[2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 9 и сложного пинаколового эфира 2-цианофенилбороновой кислоты.

Соединение 104. 9-(5-Циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 7 и 3-хлорметил-5-циклопропил[1,2,4]оксадиазола.

Соединение 105. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-этинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-проп-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 24).

Промежуточный продукт 24, 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-проп-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он, синтезировали согласно общему способу Е с использованием промежуточного продукта 11 и этилнитриметилсилана.

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

MW (расч.): 410,5; MW (получ.): 411,4 (M+1).

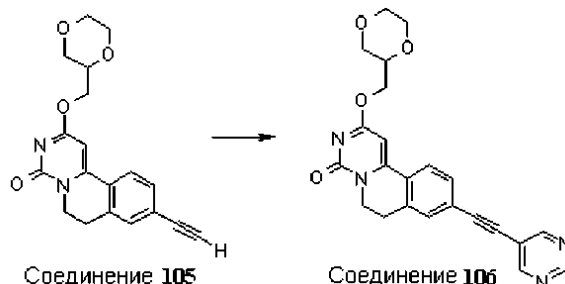
Стадия 2. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-этинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 105).

К раствору промежуточного продукта 24 (1,39 г, 3,39 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) по каплям добавляли при 0°C TBAF (4,06 мл, 4,06 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь затем упаривали досуха и повторно растворяли остаток в 1н. HCl. Водную фазу экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , и выпаривали растворитель в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0→5% MeOH в DCM, с получением соединения 105.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,65 (1H, с), 7,51-7,46 (1H, м), 7,45-7,41 (1H, м), 6,37 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, с), 4,04-3,94 (1H, м), 3,90-3,61 (5H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,25 (1H, с), 3,00 (2H, с).

MW (расч.): 330,3; MW (получ.): 331.

Соединение 106. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиримидин-2-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Соединение 105 (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (3 мл), добавляли 5-бромпиримидин (47 мг, 0,30 ммоль, 2 экв.), а затем TEA (0,062 мл, 0,44 ммоль, 3 экв.) и дегазировали смесь. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (5 мг, 0,0074 ммоль, 0,05 экв.) и CuI (6 мг, 0,029 ммоль, 0,2 экв.) нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 16 ч. летучие вещества выпаривали досуха, и очищали неочищенный продукт методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0→5% MeOH в DCM, с получением соединения 106.

Соединение 107. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и фенилпроп-2-иниламина и $i\text{Pr}_2\text{NH}$ в качестве основания и THF в качестве растворителя.

Соединение 108. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и 1-пиридин-3-илпроп-2-ин-1-ола.

Соединение 109. 9-Циклопентилоксиметил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 11 и циклопентоксиметилтрифторбората калия.

Соединение 110. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 111. 9-Циклопропилэтинил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 10 и этинилциклопропана.

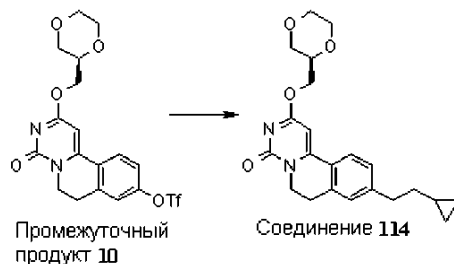
Соединение 112. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 9 и 3-метилбут-1-ина.

Соединение 113. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-имидазол-1-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Г с использованием промежуточного продукта 11 и 1-проп-2-инил-1Н-имидазола.

Соединение 114. 9-(2-Циклопропилэтил)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



В круглодонную колбу в атмосфере N_2 загружали промежуточный продукт 10 (2 г, 4,33 ммоль, 1 экв.), промежуточный продукт 20 (1,1 г, 6,5 ммоль, 1,5 экв.), K_2CO_3 (1,8 г, 13 ммоль, 3 экв.), $Pd(OAc)_2$ (19 мг, 0,087 ммоль, 0,02 экв.), $RuPhos$ (81 мг, 0,173 ммоль, 0,04 экв.), толуол (30 мл) и H_2O (3 мл). Смесь дегазировали с использованием N_2 и нагревали при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили добавлением насыщенного солевого раствора и экстрагировали $EtOAc$. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 70→90% $EtOAc$ в гептане с получением соединения 114.

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

MW (расч.): 382,5; MW (получ.): 383,4 (M+1).

Соединение 115. 9-Циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 10 и циклопентоксиметилтрифторбората калия.

Соединение 116. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 117. 9-Аллилокси-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 118. 9-Аллилокси-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 119. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 10 и промежуточного продукта 14.

Соединение 120. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-{3-[(пиридин-3-илметил)амино]проп-1-инил}-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 11 и проп-2-ин-1-ил(пиридин-3-илметил)амин.

Соединение 121. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пентил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Это соединение получали согласно общему способу I с использованием соединения 111.

Соединение 122. 9-Циклопропилэтинил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

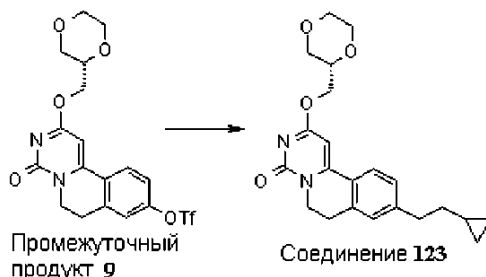
Промежуточный продукт 9 (13,5 г, 29,20 ммоль, 1 экв.) растворяли в дегазированном DMF (1000 мл) в атмосфере азота, добавляли этинилциклопропан (3,5 г, 53,00 ммоль, 1,8 экв.), а затем Pd(PPh₃)₃Cl₂ (1,11 г, 1,58 ммоль, 0,05 экв.), CuI (1,9 г, 9,98 ммоль, 0,34 экв.) и TEA (12,5 мл, 89,7 ммоль, 3,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C и 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Затем неочищенный продукт очищали растиранием с горячим iPrOH с получением соединения 122.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,63 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 7,31 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,02-3,98 (1H, м), 3,89-3,66 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,59-1,48 (1H, м), 0,98-0,81 (4H, м).

MW (расч.): 378,4; MW (получ.): 379,4.

ee=98,3%.

Соединение 123. 9-(2-Циклопропилэтил)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



В круглодонную колбу загружали промежуточный продукт 9 (2,08 г, 4,51 ммоль, 1 экв.), промежуточный продукт 20 (1,35 г, 7,67 ммоль, 1,7 экв.), K₂CO₃ (1,87 г, 13,53 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,02 экв.), RuPhos (84 мг, 0,18 ммоль, 0,04 экв.), толуол (30 мл) и H₂O (3 мл). Смесь дегазировали с использованием N₂ и нагревали при 80°C в течение 1,5 суток. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли еще некоторое количество 2-циклопропилэтилтрифторбората калия (0,3 экв.), Pd(OAc)₂ (0,02 экв.), RuPhos (0,04 экв.), реакционную смесь дегазировали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили добавлением H₂O и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 80→90% EtOAc в гептане, с получением соединения 123.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,64-7,58 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,03-3,95 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,03-2,95 (2H, м), 2,81-2,73 (2H, м), 1,59-1,50 (2H, м), 0,71 (1H, с), 0,49-0,42 (2H, м), 0,09-0,03 (2H, м).

MW (расч.): 382,5; MW (получ.): 383,4.

Соединение 124. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксетан-3-илоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 9 и промежуточного продукта 15.

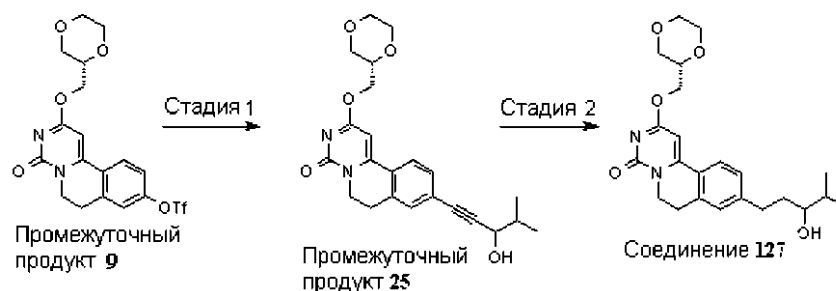
Соединение 125. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилоксетан-3-илметоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 9 и промежуточного продукта 16.

Соединение 126. 9-(2,2-Диметилбутиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 127. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 25).

Промежуточный продукт 25 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 9, 4-метилпент-1-ин-3-ола, iPr_2NH в качестве основания и THF в качестве растворителя.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ (м.д.): 7,65-7,60 (1H, д), 7,48-7,40 (1H, м), 7,37 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50-4,30 (3H, м), 4,25-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (1H, м), 3,92-3,60 (6H, м), 3,68-3,40 (1H, м), 3,05-2,92 (2H, м), 2,10-1,95 (1H, м), 1,93-1,80 (1H, м), 1,15-1,00 (6H, м).

MW (расч.): 410,5; MW (получ.): 411,2 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 127).

Соединение 127 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 25.

Соединение 128. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-этилгексиламино)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа J с использованием промежуточного продукта 13 и 2-этилгексаналя.

Соединение 129. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 6 и 1-бром-2-метоксиэтана и без использования KI в этом эксперименте.

Соединение 130. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-этоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 6 и 1-бром-2-этоксиэтана и без использования KI в этом эксперименте.

Соединение 131. 9-Циклопропилметокси-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 6 и бромметилциклопропана и без использования KI в этом эксперименте.

Соединение 132. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-фторэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 6 и 1-бром-2-фторэтана и без использования KI в этом эксперименте.

Соединение 133. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-метоксиэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 134. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-этоксиэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа K с использованием промежуточного продукта 21 и 1-бром-2-этоксиэтана.

Соединение 135. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-фторэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа K с использованием промежуточного продукта 21 и 1-бром-2-фторэтана.

Соединение 136. 9-(2,2-Диметилпропоксиметил)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 9 в смеси DME/ H_2O (2/1) в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин и промежуточного продукта 17.

Соединение 137. 9-Циклогексилотоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 9 и циклогексилотоксиметилтрифторбората калия в смеси DME/H₂O (2/1) в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин.

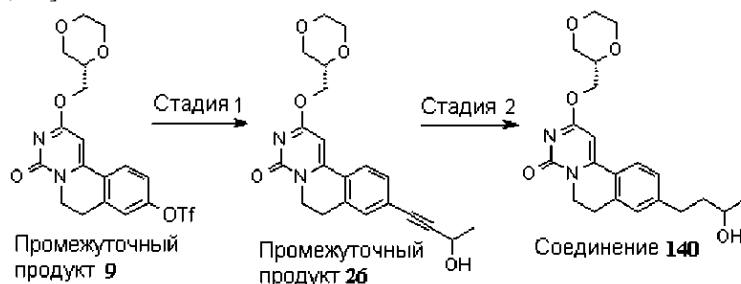
Соединение 138. 9-Циклопропилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа Е с использованием промежуточного продукта 9 в смеси DME/H₂O (2/1) в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин и промежуточного продукта 18.

Соединение 139. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа F с использованием промежуточного продукта 6 и 2-бромметилтетрагидропирана и без использования KI в этом эксперименте.

Соединение 140. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



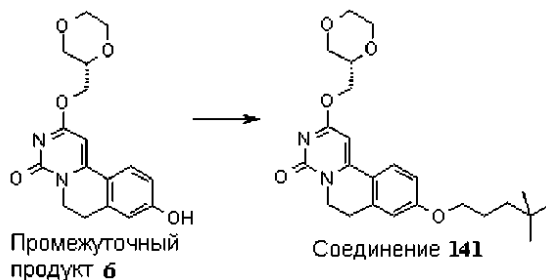
Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 26).

Промежуточный продукт 26 получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 9 и бут-3-ин-2-ола; неочищенный продукт использовали на следующей стадии без охарактеризации.

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 140).

Соединение 140 получали посредством общего способа I с использованием промежуточного продукта 26.

Соединение 141. 9-(4,4-Диметилпентилокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

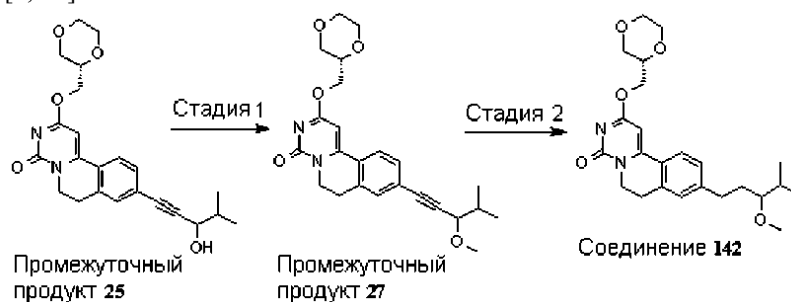


Промежуточный продукт 6 (0,1 г, 0,303 ммоль, 1 экв.), 4,4-диметилпентан-1-ол (35 мг, 0,303 ммоль, 1 экв.) и PPh₃ (95 мг, 0,363 ммоль, 1,2 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и дегазировали смесь с использованием N₂. По каплям добавляли DIAD (0,065 мл, 0,333 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали остаток методом препаративной TLC, элюируя EtOAc, с получением соединения 141.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,70-7,58 (1H, д), 6,95-6,82 (1H, д), 6,77 (1H, с), 6,27 (1H, с), 4,50-4,32 (2H, м), 4,38-4,15 (2H, м), 4,05-3,92 (3H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,55-3,42 (1H, т), 3,05-2,92 (2H, м), 1,85-1,70 (2H, м), 1,40-1,30 (2H, м), 0,92 (9H, с).

MW (расч.): 428,5; MW (получ.): 429,2 (M+1).

Соединение 142. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 27)

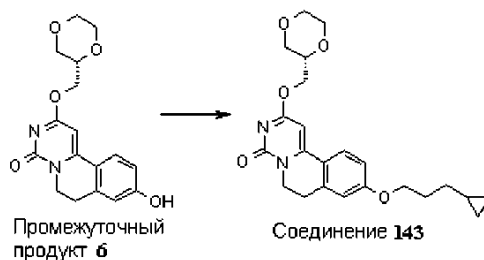
Промежуточный продукт 27 получали согласно общему способу Н с использованием промежуточного продукта 25.

MW (расч.): 424,5; MW (получ.): 425,2 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 142).

Соединение 142 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 27.

Соединение 143. 9-(3-Циклопропилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Промежуточный продукт 6 (2,12 г, 2,42 ммоль, 1 экв.), 4,4-диметилпентан-1-ол (0,77 г, 7,71 ммоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (2,02 г, 7,71 ммоль, 1,2 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (50 мл) и дегазировали смесь с использованием N_2 . По каплям добавляли DIAD (1,56 мл, 7,71 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного солевого раствора и экстрагировали EtOAc, органическую фазу сушили над MgSO_4 и упаривали досуха. Соединение 143 получали путем очистки методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 60→100% EtOAc в гептане.

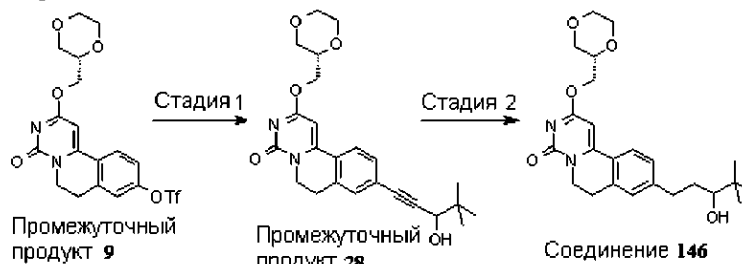
^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,66-7,60 (1H, м), 6,91-6,86 (1H, м), 6,80-6,76 (1H, м), 6,28 (1H, с), 4,48-4,35 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,11-4,04 (2H, м), 4,02-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,03-2,94 (2H, м), 1,98-1,88 (2H, м), 1,45-1,36 (2H, м), 0,78-0,66 (1H, м), 0,50-0,43 (2H,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

MW (расч.): 412,5; MW (получ.): 413,5.

Соединение 145. 9-Циклогексиламино-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа J с использованием промежуточного продукта 13 и циклогексанона.

Соединение 146. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4,4-диметилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 28).

Промежуточный продукт 28 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 9.

MW (расч.): 424,5; MW (получ.): 425,4 (M+1).

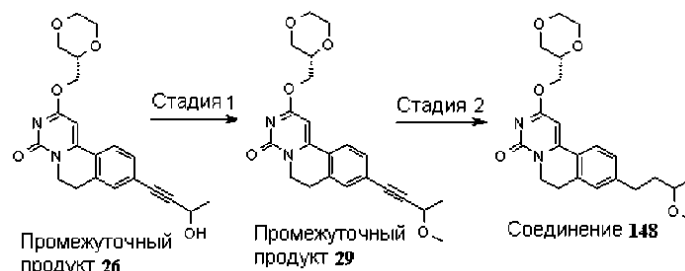
Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 146).

Соединение 146 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 28.

Соединение 147. 9-Циклопентилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 9 в смеси DME/H₂O (2/1) в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин и промежуточного продукта 19.

Соединение 148. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксибут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 29).

Промежуточный продукт 29 получали согласно общему способу H с использованием промежуточного продукта 26.

MW (расч.): 396,4; MW (получ.): 397,2 (M+1).

Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 148).

Соединение 148 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 29.

Соединение 149. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 30).

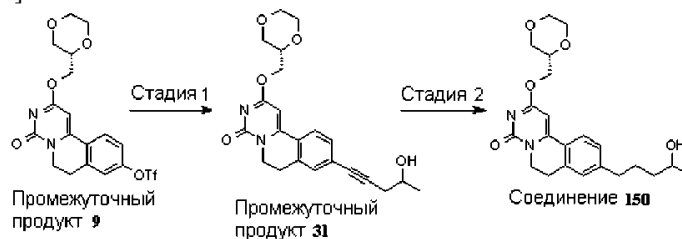
Промежуточный продукт 30 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 9 и фенилпроп-2-иниламина.

MW (расч.): 443,5; MW (получ.): 444,2 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 149).

Соединение 149 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 30.

Соединение 150. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 31).

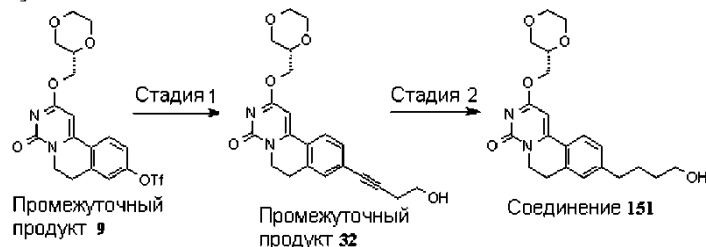
Промежуточный продукт 31 получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 9, пент-4-ин-2-ола, iPr_2NH в качестве основания и THF в качестве растворителя.

MW (расч.): 396,4; MW (получ.): 397,2 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он (соединение 150).

Соединение 150 получали посредством общего способа I с использованием промежуточного продукта 31.

Соединение 151. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 32).

Промежуточный продукт 32 получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 9, бут-3-ин-1-ола, iPr_2NH в качестве основания и THF в качестве растворителя.

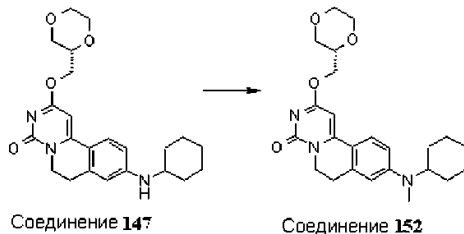
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ (м.д.): 7,70-7,65 (1H, м), 7,45-7,35 (1H, м), 7,34 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,50-4,32 (2H, м), 4,28-4,10 (2H, м), 4,05-3,90 (1H, м), 3,95-3,60 (7H, м), 3,55-3,40 (1H, м), 3,05-2,90 (2H, м), 2,80-2,65 (2H, м), 2,00-1,80 (1H, м).

MW (расч.): 382,4; MW (получ.): 383,2 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он (соединение 151).

Соединение 151 получали посредством общего способа I с использованием промежуточного продукта 32.

Соединение 152. 9-(Циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он.



К соединению 147 (38 мг, 0,092 ммоль, 1 экв.) и NaH (6 мг, 0,15 ммоль, 1,6 экв.) в DMF (5 мл) добавляли MeI (0,007 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли еще немного NaH (6 мг, 0,15 ммоль, 1,6 экв.) и MeI (0,07 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь еще в течение 2 суток. Смесь гасили добавлением насыщенного солевого раствора и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над $MgSO_4$ и упаривали досуха. Остаток очищали методом препаративной HPLC-MS с получением соединения 152.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ (м.д.): 7,57-7,50 (1H, м), 6,71 (1H, д), 6,53 (1H, шир. с), 6,21 (1H, с), 4,51-4,33 (2H, м), 4,26-4,14 (2H, м), 4,06-3,93 (1H, м), 3,92-3,56 (6H, м), 3,56-3,41 (1H, м), 3,00-2,90 (2H, м), 2,88 (3H, с), 2,04-1,63 (2H, м), 1,60-1,31 (5H, м), 1,28-1,08 (1H, м).

MW (расч.): 425,5; MW (получ.): 426,4.

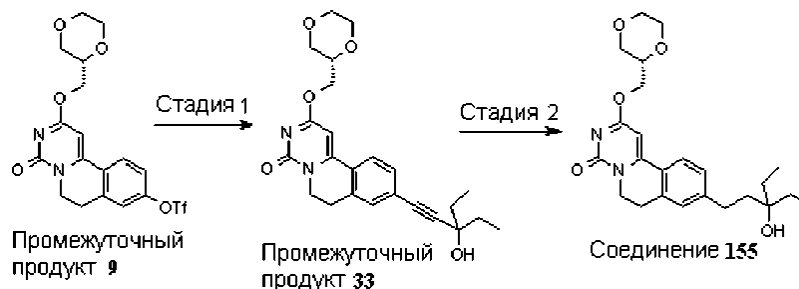
Соединение 153. 9-(Циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа J с использованием промежуточного продукта 13 и циклогексанкарбальдегида.

Соединение 154. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[(тетрагидропиран-4-илметил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа J с использованием промежуточного продукта 13 и тетрагидропиран-4-карбальдегида.

Соединение 155. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 33).

Промежуточный продукт 33 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 9 и 3-этилпент-1-ин-3-ола.

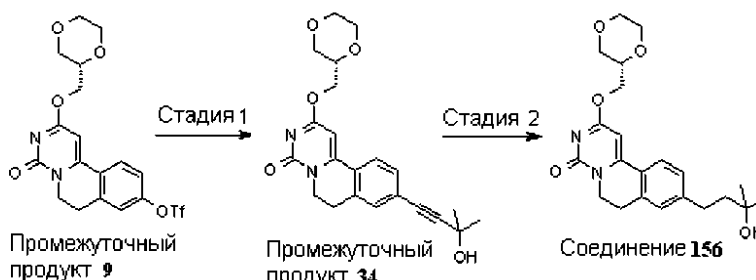
^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,51-7,46 (1H, м), 7,28-7,24 (1H, м), 7,22-7,19 (1H, м), 6,20 (1H, с), 4,30-4,19 (2H, м), 4,08-4,00 (2H, м), 3,87-3,79 (1H, м), 3,75-3,47 (5H, м), 3,39-3,30 (1H, м), 3,03 (1H, шир. с), 2,88-2,80 (2H, м), 1,746-1,56 (4H, м), 0,97 (6H, с).

MW (расч.): 424,5; MW (получ.): 425,5 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 155).

Соединение 155 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 33.

Соединение 156. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 34).

Промежуточный продукт 34 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 9 и 2-метилбут-3-ин-2-ола.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,58 (1H, д), 7,38-7,33 (1H, м), 7,32-7,29 (1H, м), 6,32 (1H, с), 4,43-4,32 (2H, м), 4,18-4,12 (2H, м), 3,99-3,91 (1H, м), 3,87-3,58 (5H, м), 3,50-3,42 (1H, м), 2,97-2,90 (2H, м), 1,60 (6H, с).

MW (расч.): 396,4; MW (получ.): 397,3 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 156).

Соединение 156 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 34.

Соединение 157. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 35).

Промежуточный продукт 35 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 9 и пент-1-ин-3-ола.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,62-7,57 (1H, м), 7,41-7,35 (1H, м), 7,33 (1H, с), 6,34 (1H, с), 4,60-4,53 (1H, м), 4,45-4,33 (2H, м), 4,20-4,14 (2H, м), 4,00-3,92 (1H, м), 3,88-3,59 (5H, м), 3,51-3,42 (1H, м), 2,99-2,90 (2H, м), 1,90-1,74 (2H, м), 1,07 (3H, т).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 157).

Соединение 157 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 35.

Соединение 158. 9-(2,2-Диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Синтез полностью описан выше.

Соединение 159. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа L с использованием промежуточного продукта 6 и сложного тетрагидропиран-4-илметилового эфира метансульфоновой кислоты.

Соединение 160. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 36).

Во флакон загружали промежуточный продукт 9 (0,15 г, 0,324 ммоль, 1 экв.), 2-метил-5-триметилсиланилпент-4-ин-2-ол (66 мг, 0,389 ммоль, 1,2 экв.), CuI (2,5 мг, 0,013 ммоль, 0,04 экв.), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,41 мл, 2,92 ммоль, 9 экв.) и THF (2 мл). Раствор продували Ar в течение 15 мин, и добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11 мг, 0,016 ммоль, 0,05 экв.) и TBAF (0,39 мл, 0,39 ммоль, 1,2 экв., 1 М в THF). Флакон герметизировали, и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт методом препаративной TLC [DCM/MeOH, 98/2] с получением промежуточного продукта 36, 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,70-7,58 (1H, м), 7,45-7,38 (1H, м), 7,35 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,50-4,30 (2H, м), 4,28-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (1H, м), 3,95-3,55 (5H, м), 3,55-3,40 (1H, м), 3,05-2,95 (2H, м), 2,62 (2H, с), 1,39 (6H, с).

MW (расч.): 410,5; MW (получ.): 411,4.

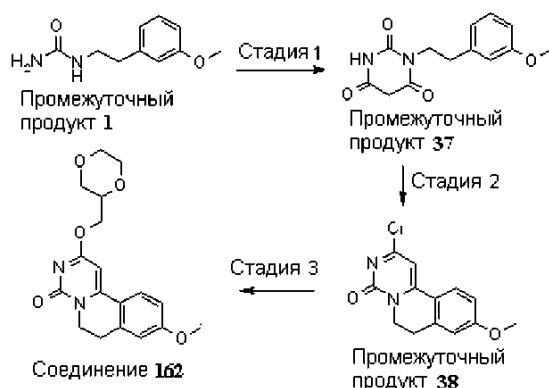
Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 160).

Соединение 160 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 36.

Соединение 161. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илметоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа E с использованием промежуточного продукта 9 и 4-(тетрагидропиранилметокси)метилтрифторбората калия.

Соединение 162. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-метокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 1-[2-(3-Метоксифенил)этил]пиримидин-2,4,6-трион (промежуточный продукт 37).

К дегазированному EtOH (18 мл) добавляли натрий (236 мг, 10,2 ммоль, 2 экв.), после полного растворения натрия добавляли этилмалонат (1,56 мл, 10,2 ммоль, 2 экв.) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем добавляли промежуточный продукт 1 (995 мг, 5,12 ммоль, 1 экв.) в EtOH (4 мл), а затем нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 1 суток. Целевой промежуточный продукт 37, 1-[2-(3-метоксифенил)этил]пиримидин-2,4,6-трион, выпадал в осадок при добавлении 2н. HCl, его фильтровали, промывали H₂O и в завершение сушили.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,27-7,18 (1H, м), 6,84-6,72 (3H, м), 3,92-3,83 (2H, м), 3,75 (3H, с), 3,62 (2H, с), 2,80-2,70 (2H, м).

MW (расч.): 262,3; MW (получ.): 263,3 (M+1).

Стадия 2. 2-Хлор-9-метокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 38).

Промежуточный продукт 37 (920 мг, 3,51 ммоль, 1 экв.) нагревали в POCl₃ (5 мл) при 50°C в течение 2 суток. Летучие вещества выпаривали в условиях вакуума, остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, после чего сушили над MgSO₄. После выпаривания органической фазы получали промежуточный продукт 38, 2-хлор-9-метокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,73-7,66 (1H, м), 6,98-6,90 (1H, м), 6,85-6,80 (1H, м), 6,69 (1H, с), 4,00-4,20 (2H, м), 3,91 (3H, с), 3,04 (2H, м).

Стадия 3. 2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-метокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 162).

[1,4]Диоксан-2-илметанол (42 мг, 0,36 ммоль, 2 экв.) растворяли в DCM (3 мл) и NaN (14 мг, 0,36 ммоль, 2 экв., 60% в минеральном масле). Спустя 30 мин к смеси добавляли промежуточный продукт 38 (50 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт методом препаративной HPLC-MS с получением соединения 162.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,68-7,62 (1H, м), 6,95-6,87 (1H, м), 6,82-6,77 (1H, м), 6,29 (1H, с), 4,51-4,35 (2H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 4,05-3,92 (1H, м), 3,91-3,60 (8H, м), 3,55-3,44 (1H, м), 3,04-2,94 (2H, м).

MW (расч.): 344,4; MW (получ.): 345,0.

Соединение 163. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксетан-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа L с использованием промежуточного продукта 6 и сложного оксетан-3-илметилового эфира метансульфоновой кислоты.

Соединение 164. 9-(3-Циклопропилпропокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

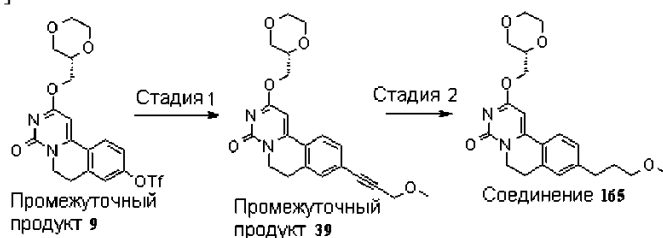
Раствор промежуточного продукта 6 (1,15 г, 3,48 ммоль, 1 экв.) и 3-циклопропан-1-ола (0,349 г, 3,48 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане дегазировали с использованием аргона в течение 10 мин. Добавляли PPh₃ (1,096 г, 4,18 ммоль, 1,2 экв.) и дегазировали реакционную смесь с использованием аргона еще в течение 5 мин. При 0°C по каплям добавляли DIAD (0,745 мл, 3,83 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 3-циклопропилпропан-1-ол (0,150 мг, 1,49 ммоль, 0,43 экв.) и PPh₃ (0,30 г, 1,14 ммоль, 0,33 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли DIAD (0,350 мл, 1,80 ммоль, 5,2 экв.). Спустя 1 ч при к.т. реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали неочищенный продукт методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения 164.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,93 (1H, д), 6,97-6,92 (2H, м), 6,53 (1H, с), 4,24-4,23 (2H, м), 4,08 (2H, т), 4,00 (2H, т), 3,98-3,74 (3H, м), 3,68-3,57 (2H, м), 3,51-3,48 (1H, м), 3,37 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,84-1,80

(2H, м), 1,36-1,30 (2H, м), 0,81-0,63 (1H, м), 0,42-0,39 (2H, м), 0,04-0,02 (2H, м).

MW (расч.): 412,5; MW (получ.): 413,0 (M+1).

Соединение 165. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 39).

Промежуточный продукт 39 получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 9 и 3-метоксипропина.

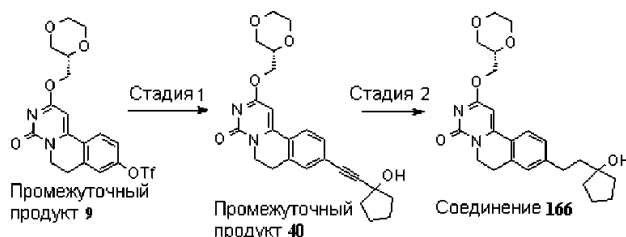
¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,68 (1H, д), 7,48 (1H, д), 7,42 (1H, с), 6,40 (1H, с), 4,50-4,41 (2H, м), 4,38 (2H, с), 4,23 (2H, т), 4,05-3,98 (1H, м), 3,89-3,70 (5H, м), 3,55-3,50 (4H, м), 3,03 (2H, т).

MW (расч.): 382,4; MW (получ.): 383,4 (M+1).

Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 165).

Соединение 165 получали посредством общего способа I с использованием промежуточного продукта 39.

Соединение 166. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-гидроксициклопентилэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 40).

Промежуточный продукт 40 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 9 и 3-метоксипропина.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (м.д.): 7,54 (1H, д), 7,31 (1H, д), 7,26 (1H, с), 6,28 (1H, с), 4,39-4,30 (2H, м), 4,12 (2H, т), 3,95-3,91 (1H, м), 3,82-3,58 (5H, м), 3,50 (1H, м), 3,16 (1H, с), 2,89 (2H, т), 2,05-1,98 (4H, м), 1,90-1,70 (4H, м).

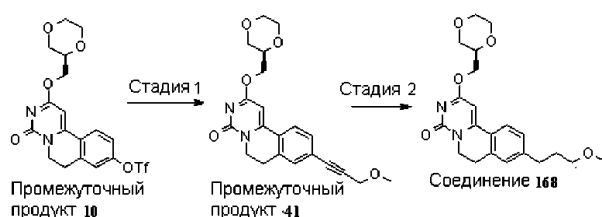
Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 166).

Соединение 166 получали посредством общего способа I с использованием промежуточного продукта 40.

Соединение 167. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-тетрагидропиран-4-илэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Указанное соединение получали посредством общего способа G с использованием промежуточного продукта 10 и 4-этинилтетрагидропиран-4-ола.

Соединение 168. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Стадия 1. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 40).

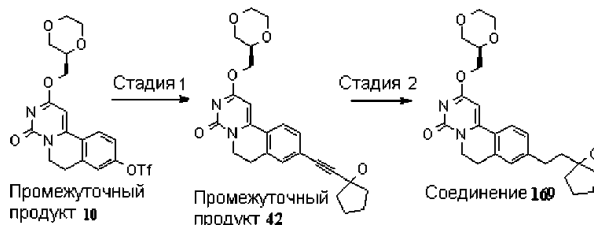
Промежуточный продукт 41 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 10 и 3-метоксипропина.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,56 (1H, д), 7,48 (1H, д), 7,33 (1H, с), 6,27 (1H, с), 4,32-4,27 (2H, м), 4,23 (2H, с), 4,08 (2H, т), 3,88-3,85 (1H, м), 3,76-3,49 (5H, м), 3,40-3,34 (4H, м), 2,90 (2H, т).

Стадия 2. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 165).

Соединение 168 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 41.

Соединение 169. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он



Стадия 1. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-гидроксициклопентилэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (промежуточный продукт 42).

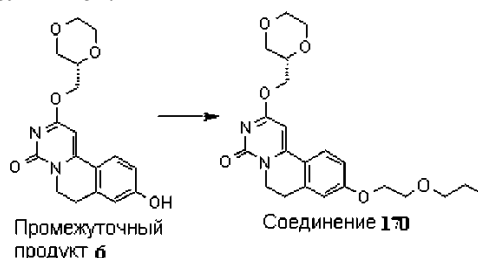
Промежуточный продукт 42 получали согласно общему способу G с использованием промежуточного продукта 10 и 1-этилциклопентанола.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (м.д.): 7,47 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, с), 6,22 (1H, с), 4,32-4,24 (2H, м), 4,05 (2H, т), 3,88-3,85 (1H, м), 3,77-3,52 (5H, м), 3,38 (1H, т), 2,83 (2H, т), 2,02-1,90 (4H, м), 1,85-1,67 (4H, м).

Стадия 2. 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1-гидроксициклопентилэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он (соединение 169).

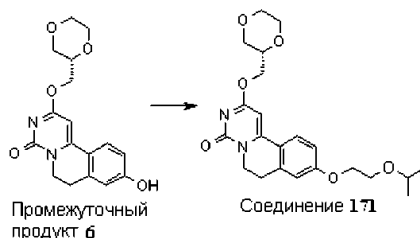
Соединение 169 получали согласно общему способу I с использованием промежуточного продукта 42.

Соединение 170. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



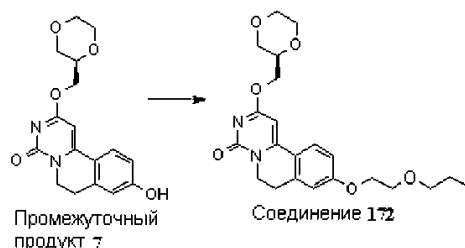
Промежуточный продукт 6 (0,15 г, 0,45 ммоль, 1 экв.), 2-пропоксиэтанол (63 мкл, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (144 мг, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и дегазировали смесь с использованием N_2 . Добавляли DIAD (0,108 мл, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Добавляли 0,5 экв. DIAD и PPh_3 и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором, экстрагировали EtOAc , сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с получением соединения 170.

Соединение 171. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



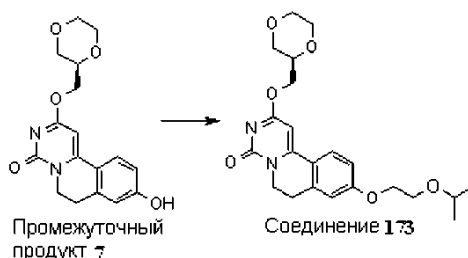
Промежуточный продукт 6 (0,15 г, 0,45 ммоль, 1 экв.), 2-изопропоксиэтанол (63 мкл, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (144 мг, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и дегазировали смесь с использованием N_2 . Добавляли DIAD (0,108 мл, 0,55 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5 ч. Добавляли 0,5 экв. DIAD и PPh_3 и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором, экстрагировали EtOAc , сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с получением соединения 171.

Соединение 172. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он



Промежуточный продукт 7 (0,25 г, 0,76 ммоль, 1 экв.), 2-пропоксиэтанол (105 мкл, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (238 мг, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (10 мл) и дегазировали смесь с использованием N_2 . Добавляли DIAD (0,180 мл, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Добавляли 0,3 экв. DIAD и PPh_3 и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с получением соединения 172.

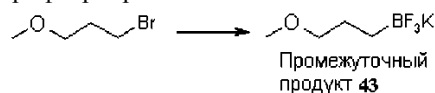
Соединение 173. 2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.



Промежуточный продукт 7 (0,25 г, 0,76 ммоль, 1 экв.), 2-изопропоксиэтанол (105 мкл, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (238 мг, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (10 мл) и дегазировали смесь с использованием N_2 . Добавляли DIAD (0,180 мл, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5 ч. Добавляли 0,3 экв. DIAD и PPh_3 и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с получением соединения 173.

Соединение 174. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

Стадия 1. 3-Метоксипропилтрифторборат калия.



В двугорлую круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником и капельной воронкой, в атмосфере N_2 загружали Mg (471 мг, 19,20 ммоль, 3 экв.) и Et_2O (2 мл). Добавляли одну каплю чистого (2-бромэтил)циклопропана, а затем две капли дибромэтана. После появления первых пузырьков по каплям добавляли 1-бром-3-метоксипропан (1 г, 6,54 ммоль, 1 экв.) в Et_2O (10 мл). После завершения добавления полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 1 ч. В отдельной колбе, продуваемой N_2 , приготавливали раствор $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1/1 мл, 9,81 ммоль, 1,5 экв.) в THF (12 мл) с охлаждением до -78°C . К этому раствору по каплям через двустороннюю иглу добавляли суспензию 3-метоксипропилмагнийбромида. Смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при -78°C , а затем нагревали до к.т. в течение 1 ч. После охлаждения смеси до 0°C по каплям добавляли насыщенный водный раствор KHF_2 (5,8 мл, 4,5 М, 4,1 экв.) и оставляли нагреваться реакционную смесь до к.т. Спустя 30 мин раствор концентрировали в условиях вакуума. Высушенные твердые вещества растирали с горячим ацетоном и фильтровали для удаления неорганических солей. Полученный фильтрат концентрировали и растирали твердый остаток с Et_2O . 3-Метоксипропилтрифторборат калия, промежуточный продукт 43, фильтровали и сушили в условиях вакуума.

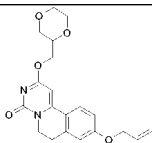
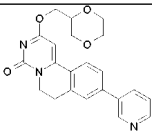
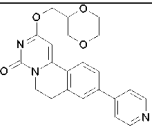
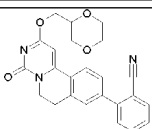
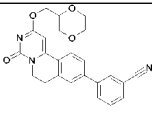
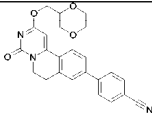
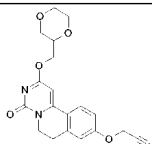
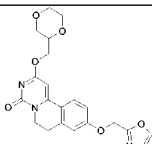
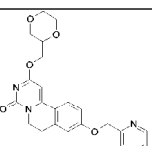
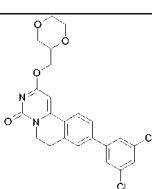
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 3,19-3,13 (5H, м), 1,38-1,29 (2H, м), -0,1 - -0,19 (2H, м).

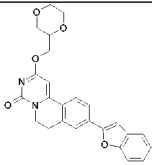
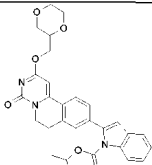
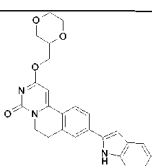
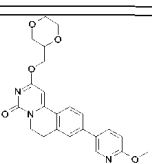
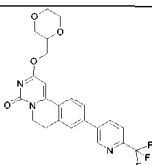
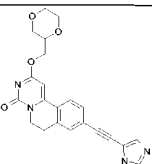
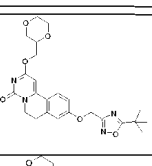
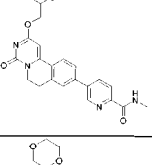
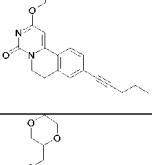
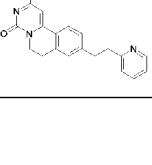
Стадия 2. 2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он.

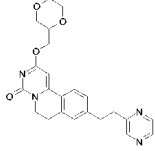
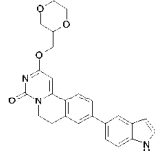
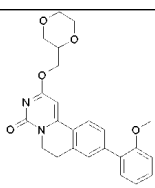
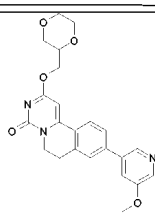
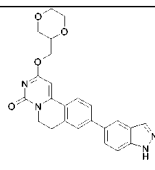
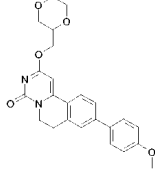
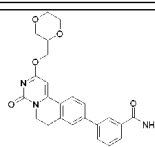
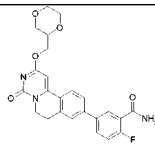
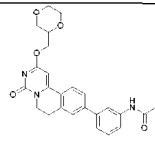
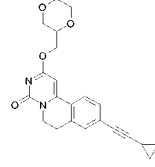
Соединение 174 получали согласно общему способу E с использованием промежуточных продуктов 9 и 43.

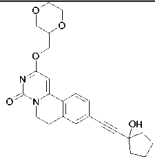
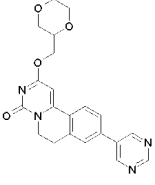
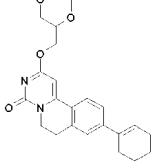
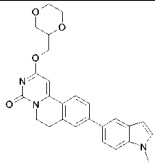
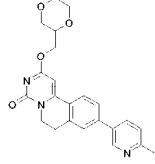
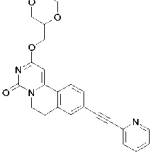
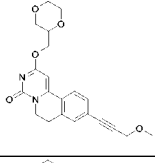
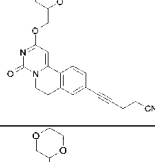
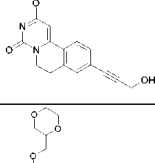
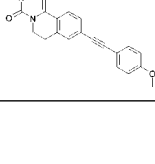
Таблица II

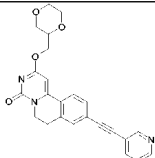
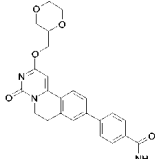
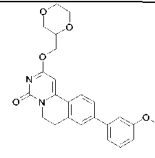
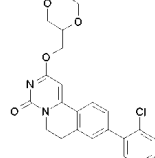
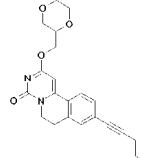
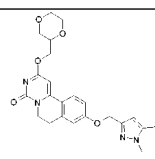
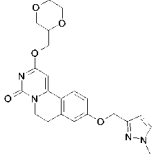
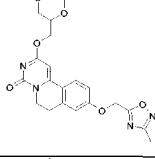
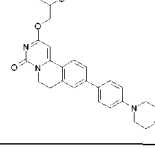
Данные масс-спектрометрии соединений согласно настоящему изобретению

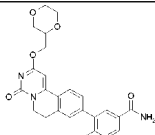
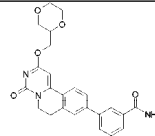
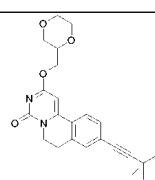
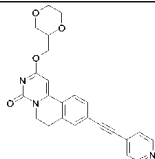
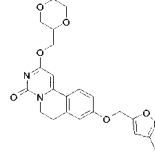
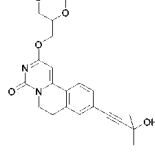
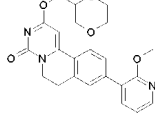
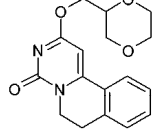
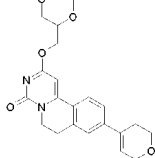
Соед. №	Структуры	Название	MW (расч.)	MW (получ.)
1		9-Аллилокси-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	370	371
2		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	391	NA
3		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-4-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	391	392
4		2-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил	415	416
5		3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил	415	416
6		4-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил	415	416
7		[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-илокси]ацетонитрил	369	370
8		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксазол-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	411	412
9		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(пиридин-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	421	422
10		9-(3,5-Дихлорфенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	458	459

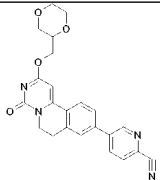
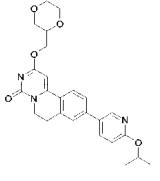
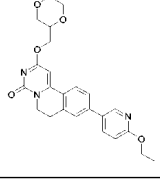
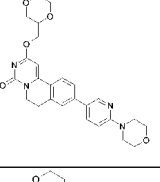
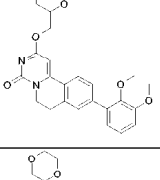
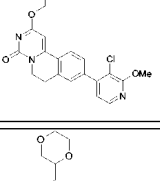
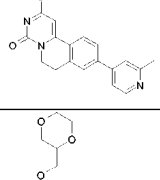
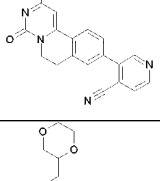
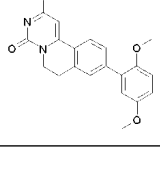
11		9-Бензофуран-2-ил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропири미до[6,1-а]изохинолин-4-он	430	NA
12		2-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]индол-1-карбоновой кислоты сложный трет-бутиловый эфир	529	530
13		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индол-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	429	430
14		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	421	422
15		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-трифторметилпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	459	460
16		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метил-3Н-имидазол-4-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	418	419
17		9-(5-трет-Бутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	468	469
18		5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты метиламид	448	449
19		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пент-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	380	381
20		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	419	420

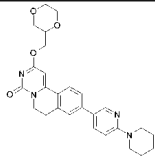
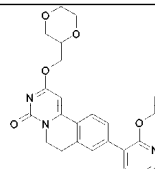
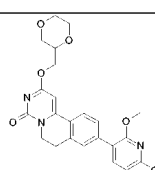
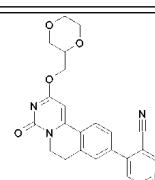
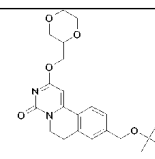
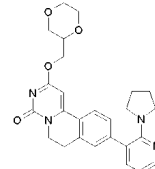
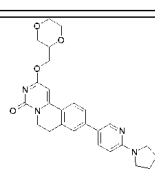
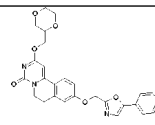
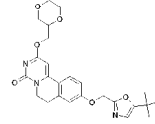
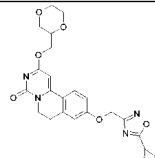
21		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пирозин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	420	421
22		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	429	430
23		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	420	421
24		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	421	422
25		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индазол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	430	431
26		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	420	421
27		3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензамид	433	434
28		5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-2-фторбензамид	451	452
29		N-[3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]фенил]ацетамид	447	448
30		9-Циклопропилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	378	379

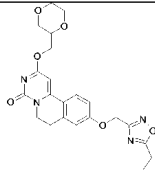
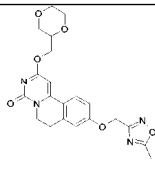
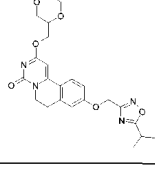
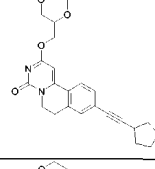
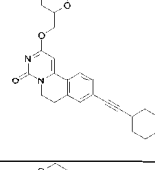
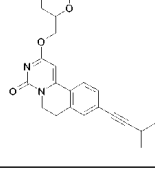
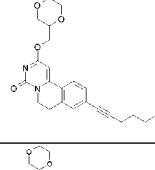
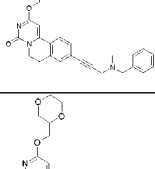
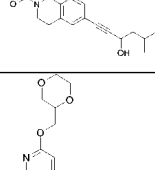
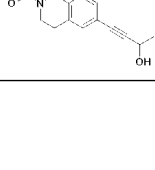
31		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-гидроксициклопентилэтинил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	422	423
32		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пириимидин-5-ил-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	392	393
33		9-Циклотекс-1-енил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	394	395
34		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	443	444
35		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-метилпиридин-3-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	405	406
36		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-2-илэтинил-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	415	416
37		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипроп-1-инил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	382	383
38		5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пириמידо[6,1-а]изохиолин-9-ил]пент-4-иннитрил	391	392
39		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипроп-1-инил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	368	369
40		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенилэтинил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохиолин-4-он	444	445

41		2-((1,4)Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	415	416
42		4-[2-((1,4)Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-N-метилбензамид	447	NA
43		2-((1,4)Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	420	421
44		9-(2-Хлорфенил)-2-((1,4)диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	424	425
45		2-((1,4)Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксибут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	382	NA
46		9-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-илметокси)-2-((1,4)диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	438	439
47		2-((1,4)Диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1Н-пиразол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	424	425
48		2-((1,4)Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	426	427
49		2-((1,4)Диоксан-2-илметокси)-9-(4-морфолин-4-илфенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	475	476

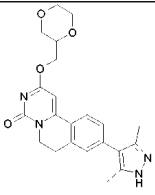
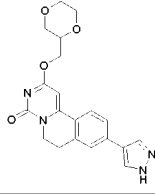
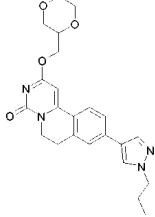
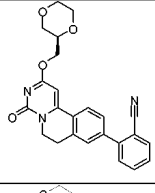
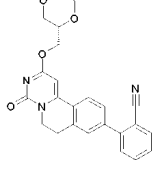
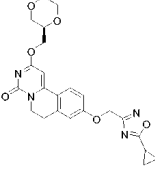
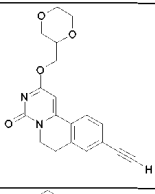
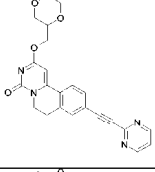
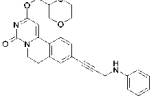
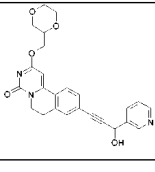
50		3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-4-фторбензамид	451	452
51		3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-5-фторбензамид	451	452
52		9-(3,3-Диметилбут-1-инил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	394	395
53		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-4-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	415	416
54		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилизоксазол-5-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	425	426
55		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	396	397
56		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	421	422
57		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	314	NA
58		9-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	396	397

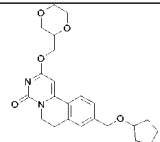
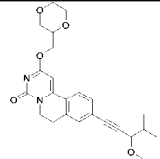
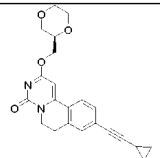
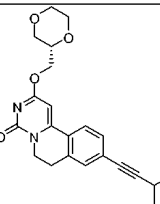
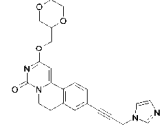
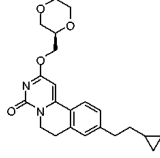
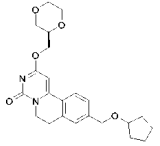
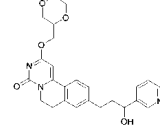
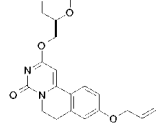
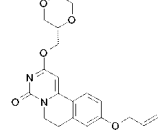
59		5-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пиридин-2-карбонитрил	416	417
60		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	449	450
61		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-этоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	435	436
62		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	476	477
63		9-(2,3-Диметоксифенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	450	451
64		9-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	455	456
65		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-метилпиридин-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	405	406
66		3-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]изоникотинитрил	416	417
67		9-(2,5-Диметоксифенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	450	451

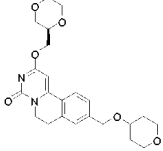
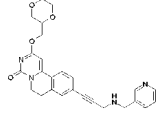
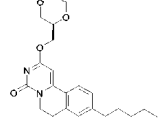
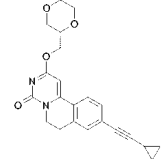
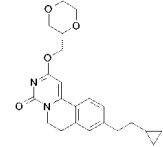
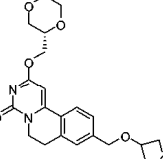
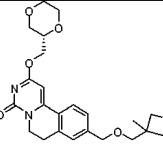
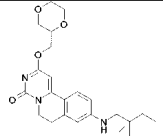
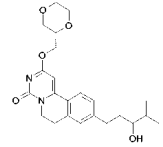
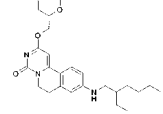
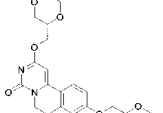
68		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-5'-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	474	475
69		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-этоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	435	436
70		9-(2,6-Диметоксипиридин-3-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	451	452
71		4-[2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пириמידо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-никотинонитрил	416	417
72		9-трет-Бутоксиметил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	400	401
73		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	460	461
74		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	460	461
75		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-фенилоксазол-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	487	488
76		9-(5-трет-Бутилоксазол-2-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	467	NA
77		9-(5-Циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	452	453

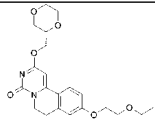
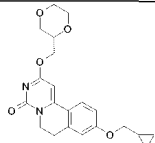
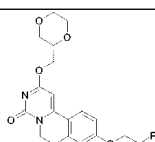
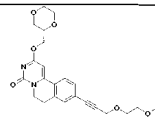
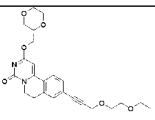
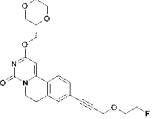
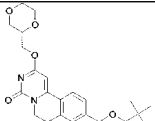
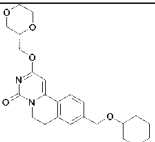
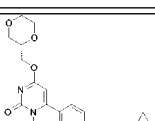
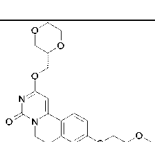
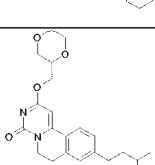
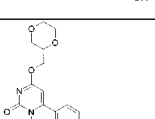
78		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-этил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	440	441
79		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	426	427
80		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-изопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	454	455
81		9-Циклопентилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	406	407
82		9-Циклогексилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	420	421
83		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	380	381
84		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-гекс-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	394	395
85		9-[3-(Бензилметиламино)проп-1-инил]-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	471	472
86		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-5-метилгекс-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	424	425
87		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксибут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	382	383

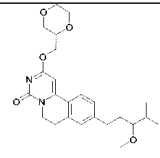
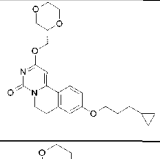
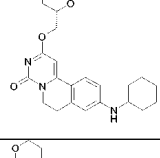
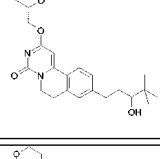
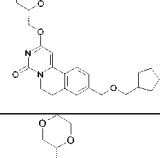
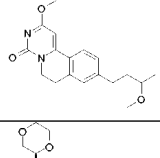
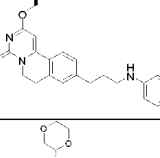
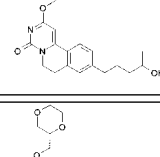
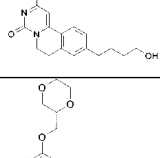
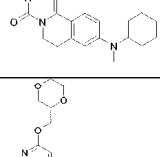
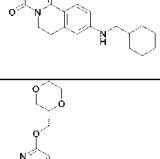
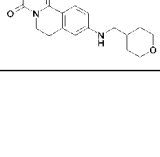
88		9-Циклопропил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	354	355
89		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	396	397
90		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	410	411
91		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	424	425
92		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-фенилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	458	459
93		9-(3-Бензиламинопроп-1-инил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	457	458
94		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[(фуран-2-илметил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	409	410
95		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	408	409
96		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1Н-пиразол-4-ил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	450	451
97		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(5-метилфуран-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	394	395
98		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксигекс-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	410	411

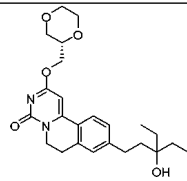
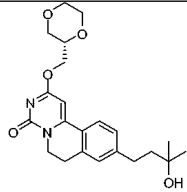
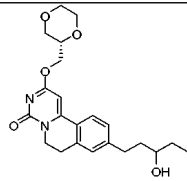
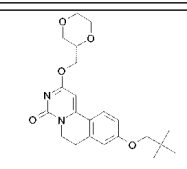
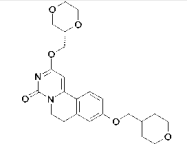
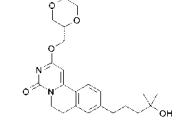
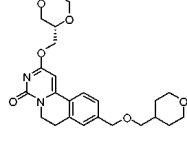
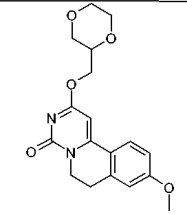
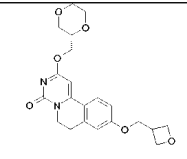
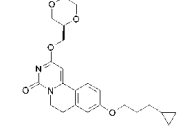
99		9-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	408	409
100		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	380	381
101		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	422	423
102		2-[2-(R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пириמידо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил	415	416
103		2-[2-(S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пириמידо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрил	415	416
104		9-(5-Циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	452	453
105		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-этинил-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	338	331
106		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пириимидин-2-илэтинил-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	416	417
107		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопроп-1-инил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	443	444
108		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропириמידо[6,1-а]изохинолин-4-он	445	446

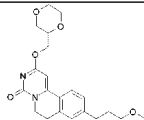
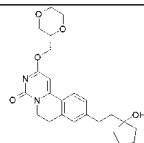
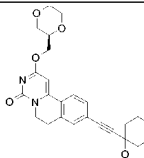
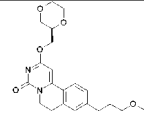
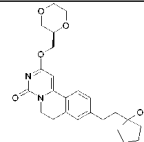
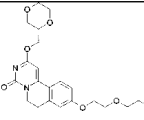
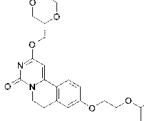
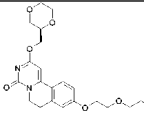
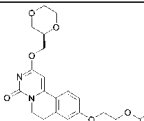
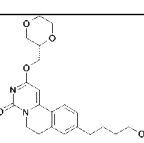
109		9-Циклопентилоксиметил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	412	413
110		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	424	425
111		9-Циклопропилэтинил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	378	379
112		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	380	381
113		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-имидазол-1-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	418	419
114		9-(2-Циклопропилэтил)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	382	383
115		9-Циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	412	413
116		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	449	450
117		9-Аллилокси-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	370	371
118		9-Аллилокси-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	370	371

119		2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9- (тетрагидропиран-4-илоксиметил)-6,7- дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	428	429
120		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-{3-[(пиридин-3- илметил) амино] проп-1-инил}-6,7- дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	458	459
121		2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-пентил- 6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	384	385
122		9-Циклопропилэтинил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2- илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1- а]изохинолин-4-он	378	379
123		9-(2-Циклопропилэтил)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2- илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1- а]изохинолин-4-он	382	383
124		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксетан- 3-илоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1- а]изохинолин-4-он	400	401
125		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3- метилоксетан-3-илметоксиметил)-6,7- дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	428	429
126		9-(2,2-Диметилбутиламино)-2-((S)-1- [1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7- дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3- гидрокси-4-метилпентил)-6,7- дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	414	415
128		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2- этилгексиламино)-6,7-дигидропиримидо[6,1- а]изохинолин-4-он	441	442
129		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2- метоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1- а]изохинолин-4-он	388	389

130		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-этоксietокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	402	403
131		9-Циклопропилметокси-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	384	385
132		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-фторэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	376	377
133		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-метоксиэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	426	427
134		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-этоксietокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-фторэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	414	415
136		9-(2,2-Диметилпропоксиметил)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	414	415
137		9-Циклогексилоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	426	427
138		9-Циклопропилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	398	399
139		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	428	429
140		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	386	387
141		9-(4,4-Диметилпентилокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	428	429

142		2-((S)-1-[1,4]Дioxан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	428	429
143		9-(3-Циклопропилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	412	413
145		9-Циклогексиламино-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	411	413
146		2-((S)-1-[1,4]Дioxан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	428	429
147		9-Циклопентилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Дioxан-2-илметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	400	401
149		2-((S)-1-[1,4]Дioxан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	447	448
150		2-((S)-1-[1,4]Дioxан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	400	401
151		2-((S)-1-[1,4]Дioxан-2-илметокси)-9-(4-гидроксibuтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	386	387
152		9-(Циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	425	426
153		9-(Циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	425	426
154		2-((S)-1-[1,4]Дioxан-2-илметокси)-9-[(тетрагидропиран-4-илметил) амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	427	428

155		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	428	429
156		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	400	401
158		9-(2,2-Диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	400	401
159		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	428	429
160		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	414	415
161		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илметоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	442	443
162		2-([1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-метокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(оксетан-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	400	401
164		9-(3-Циклопропилпропокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он	412	413

165		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	386	387
166		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	426	427
167		2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-тетрагидропиран-4-илэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	386	387
169		2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	426	427
170		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	416	417
171		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	416	417
172		2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	416	417
173		2-((R)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	416	417
174		2-((S)-1-[1,4]Диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он	400	401

Mw: молекулярная масса;
 расч.: расчетная;
 получ.: полученная.

Таблица III

Данные ЯМР-спектроскопии для соединений согласно
настоящему изобретению

Соед. №	Данные ЯМР-спектроскопии (δ)
1	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,61 (1H, д), 6,89 (1H, дд), 6,78 (1H, д), 6,26 (1H, с), 6,13-5,94 (1H, м), 5,48-5,24 (2H, м), 4,59 (2H, дт), 4,48-4,30 (2H, м), 4,18 (2H, т), 4,10-4,02 (1H, м), 3,96 (1H, м), 3,89-3,57 (4H, м), 3,46 (1H, дд), 2,95 (2H, т)
2	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 8,89 (1H, с), 8,67 (1H, д), 7,93 (1H, д), 7,82 (1H, д), 7,61 (1H, д), 7,53 (1H, с), 7,43 (1H, дд), 6,43 (1H, с), 4,51-4,37 (2H, м), 4,26 (2H, т), 3,99 (1H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,49 (1H, м), 3,10 (2H, т)
3	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 8,77 (2H, шир. с), 7,86 (1H, д), 7,76-7,46 (4H, м), 6,48 (1H, шир. с), 4,60-4,36 (2H, м), 4,30 (2H, шир. с), 4,04 (1H, шир. с), 3,94-3,67 (5H, м), 3,54 (1H, т), 3,15 (2H, шир. с)
4	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,83-7,94 (2H, м), 7,78-7,71 (1H, м), 7,67-7,53 (4H, м), 6,48 (1H, с), 4,53-4,43 (2H, м), 4,34-4,27 (2H, м), 4,07-4,01 (1H, м), 3,93-3,67 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,14 (2H, т)
5	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,90 (1H, д), 7,87-7,79 (2H, м), 7,73-7,69 (1H, м), 7,65-7,56 (2H, м), 7,52 (1H, с), 6,45 (1H, с), 4,51-4,37 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,06-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
6	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,85-7,68 (5H, м), 7,61 (1H, дд), 7,54 (1H, д), 6,44 (1H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,11 (2H, т)

7	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,71 (1H, д), 7,00 (1H, дд), 6,90 (1H, д), 6,31 (1H, с), 4,86 (2H, с), 4,51-4,34 (2H, м), 4,22 (2H, т), 3,99 (1H, м), 3,92-3,58 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,03 (2H, т)
8	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,72 (1H, д), 7,68-7,60 (1H, м), 7,18 (1H, д), 7,02 (1H, дд), 6,93 (1H, д), 6,28 (1H, с), 5,23 (2H, с), 4,49-4,33 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,02-3,94 (1H, м), 3,89-3,61 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, т)
9	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,63 (1H, д), 7,75 (1H, тд), 7,64 (1H, д), 7,50 (1H, д), 7,29-7,24 (1H, м), 6,99 (1H, дд), 6,89 (1H, д), 6,27 (1H, с), 5,29 (2H, д), 4,48-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,02-3,93 (1H, м), 3,90-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,97 (2H, т)
10	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,79 (1H, д), 7,56 (1H, д), 7,49 (3H, д), 7,40 (1H, с), 6,42 (1H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,25 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,91-3,60 (5H, м), 3,50 (1H, т), 3,09 (2H, т)
11	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,87 (1H, д), 7,83-7,76 (2H, м), 7,64 (1H, д), 7,56 (1H, д), 7,41-7,32 (1H, м), 7,31-7,23 (3H, м), 7,18 (1H, с), 6,43 (1H, с), 4,46 (2H, шир. с), 4,27 (2H, т), 4,06-3,96 (1H, м), 3,97-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, т), 3,11 (2H, т)
12	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,20 (1H, д), 7,76 (1H, д), 7,60 (1H, д), 7,47 (1H, дд), 7,42-7,35 (2H, м), 7,336-7,26 (1H, м), 6,68 (1H, с), 6,44 (1H, с), 4,54-4,40 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,08-3,96 (1H, м), 3,91-3,65 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08 (2H, т), 1,42 (9H, с)
13	^1H $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 8,11 (1H, д), 7,95-7,86 (2H, м), 7,57 (1H, д), 7,43 (1H, д), 7,15 (1H, т), 7,10 (1H, д), 6,71 (1H, с), 4,31-4,25 (2H, м), 4,09 (2H, т), 3,92-3,84 (1H, м), 3,79 (2H, тд), 3,71-3,57 (2H, м), 3,55-3,46 (1H, м), 3,40 (1H, дд), 3,08 (2H, т)

14	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,45 (1H, д), 7,84 (1H, дд), 7,79 (1H, д), 7,56 (1H, дд), 7,50-7,46 (1H, м), 6,87 (1H, д), 6,43 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,30-4,19 (2H, м), 4,04-3,98 (4H, м), 3,93-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,10 (2H, т)
15	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,97 (1H, д), 8,09 (1H, дд), 7,83 (2H, дд), 7,63 (1H, дд), 7,55 (1H, с), 6,44 (1H, с), 4,52-4,36 (2H, м), 4,27 (2H, т), 3,99 (1H, тт), 3,91-3,59 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,13 (2H, т)
16	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,73 (1H, д), 7,57-7,50 (2H, м), 7,48-7,45 (1H, м), 7,42 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,53-4,39 (2H, м), 4,28-4,23 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,94-3,64 (8H, м), 3,52 (1H, дд), 3,06 (2H, т)
17	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,66 (1H, д), 7,03 (1H, дд), 6,94 (1H, д), 6,29 (1H, с), 5,22 (2H, с), 4,50-4,33 (2H, м), 4,27-4,14 (2H, м), 4,03-3,93 (1H, м), 3,90-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 2,99 (2H, т), 1,47 (9H, с)
18	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,80 (1H, д), 8,32 (1H, д), 8,16-7,96 (2H, м), 7,85 (1H, д), 7,65 (1H, дд), 7,57 (1H, с), 6,45 (1H, с), 4,56-4,37 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,01 (1H, кв.д), 3,93-3,60 (5H, м), 3,58-3,44 (1H, м), 3,20-3,02 (5H, м)
19	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,36 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,28-4,18 (2H, м), 4,01 (1H, м), 3,92-3,66 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,01 (2H, т), 2,45 (2H, т), 1,68 (2H, сикс. т), 1,09 (3H, т)
20	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,58 (1H, дд), 7,66-7,56 (2H, м), 7,22 (1H, дд), 7,19-7,09 (3H, м), 6,36 (1H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,04-3,95 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,14 (4H, с), 2,98 (2H, т)

21	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,55 (1H, дд), 8,44 (2H, дд), 7,63 (1H, д), 7,22 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,53-4,36 (2H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 4,07-3,95 (1H, м), 3,93-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,17 (4H, с), 2,99 (2H, т)
22	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,51 (1H, шир. с), 7,94 (1H, с), 7,79-7,67 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,58-7,47 (2H, м), 7,33 (1H, т), 6,67 (1H, шир. с), 6,43 (1H, с), 4,56-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,04 (1H, тд), 3,97-3,65 (5H, м), 3,61-3,48 (1H, м), 3,11 (2H, т)
23	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,76 (1H, д), 7,58 (1H, д), 7,50 (1H, с), 7,45-7,32 (2H, м), 7,13-7,01 (2H, м), 6,43 (1H, с), 4,45 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,94-3,63 (8H, м), 3,52 (1H, т), 3,08 (2H, т)
24	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,56-8,45 (1H, м), 8,38 (1H, д), 7,83 (1H, д), 7,63 (1H, дд), 7,54 (1H, с), 7,42 (1H, т), 6,45 (1H, с), 4,54-4,36 (2H, м), 4,31-4,23 (2H, м), 4,05-3,96 (4H, м), 3,93-3,62 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,13 (2H, т)
25	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,17 (1H, д), 8,01 (1H, с), 7,78 (1H, д), 7,72-7,60 (3H, м), 7,57 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,52-4,38 (2H, м), 4,32-4,24 (2H, м), 4,01 (1H, кв.д), 3,93-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,10 (2H, т)
26	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,74 (1H, д), 7,57 (3H, д), 7,48 (1H, с), 7,01 (2H, д), 6,40 (1H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,25 (2H, т), 3,99 (1H, дд), 3,92-3,60 (8H, м), 3,50 (1H, т), 3,06 (2H, т)
27	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,18 (1H, с), 7,84 (3H, д), 7,68 (1H, дд), 7,64-7,55 (2H, м), 6,47 (1H, с), 4,57-4,39 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,09-3,98 (1H, м), 3,96-3,64 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,13 (2H, т)

28	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 8,45 (1H, дд), 7,88-7,74 (2H, м), 7,65 (1H, д), 7,58 (1H, с), 7,36-7,25 (1H, м), 6,46 (1H, с), 4,57-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,03 (1H, тд), 3,96-3,64 (5H, м), 3,60-3,46 (1H, м), 3,12 (2H, т)
29	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,99 (1H, с), 7,80 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,56 (1H, с), 7,50-7,32 (3H, м), 6,45 (1H, с), 4,56-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,11-3,97 (1H, м), 3,95-3,64 (5H, м), 3,60-3,46 (1H, м), 3,11 (2H, т), 2,26 (5H, с)
30	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,63 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 7,33 (1H, с), 6,41-6,34 (1H, м), 4,53-4,39 (2H, м), 4,29-4,18 (1H, м), 4,06-3,97 (1H, м), 3,93-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 1,56-1,45 (1H, м), 1,01-0,83 (4H, м)
31	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,67 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,39 (1H, с), 6,40 (1H, с), 4,53-4,38 (2H, м), 4,31-4,17 (2H, м), 4,02 (1H, дд), 3,94-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08-2,96 (2H, м), 2,18-1,75 (7H, м), 1,29 (1H, с)
32	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 9,32 (1H, с), 9,04 (2H, с), 7,90 (1H, д), 7,66 (1H, дд), 7,58 (1H, с), 6,48 (1H, с), 4,56-4,40 (2H, м), 4,37-4,27 (2H, м), 4,11-3,99 (1H, м), 3,96-3,64 (5H, м), 3,60-3,46 (1H, м), 3,17 (2H, т)
33	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,67 (1H, д), 7,42 (1H, д), 7,32 (1H, с), 6,39 (1H, с), 6,31 (1H, т), 4,54-4,38 (2H, м), 4,25 (2H, т), 4,02 (1H, дд), 3,94-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, т), 3,03 (2H, т), 2,45 (2H, д), 2,29 (2H, дд), 1,91-1,58 (4H, м)

34	(¹ H, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,07 (1H, д), 7,97 (1H, с), 7,78-7,72 (2H, м), 7,62-7,53 (2H, м), 7,39 (1H, д), 6,68 (1H, с), 6,52 (1H, д), 4,33-4,24 (2H, м), 4,09 (2H, т), 3,91-3,76 (5H, м), 3,71-3,58 (2H, м), 3,55-3,47 (1H, м), 3,40 (1H, м), 3,29 (1H, с), 3,10 (2H, т)
35	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 8,84 (1H, д), 7,96 (1H, д), 7,85 (1H, д), 7,64 (1H, дд), 7,56 (1H, с), 7,40 (1H, д), 6,47 (1H, с), 4,55-4,40 (2H, м), 4,37-4,23 (2H, м), 4,04 (1H, м), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,14 (2H, т), 2,74 (3H, с)
36	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 8,69 (1H, д), 7,78-7,72 (2H, м), 7,65-7,57 (3H, м), 7,33 (1H, м), 6,43 (1H, с), 4,54-4,39 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,05 (1H, с), 3,95-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,07 (2H, т)
37	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,68 (1H, д), 7,47 (1H, дд), 7,42 (1H, с), 6,40 (1H, с), 4,53-4,41 (2H, м), 4,38 (2H, с), 4,24 (2H, т), 4,07-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,55-3,33 (4H, м), 3,03 (2H, т)
38	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,67 (1H, д), 7,44 (1H, дд), 7,39 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,26-4,20 (2H, м), 4,04-3,98 (1H, м), 3,91-3,65 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,02 (2H, т), 2,90-2,83 (2H, м), 2,75-2,68 (2H, м)
39	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,42 (1H, дд), 7,37 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,51 (2H, с), 4,48-4,378 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,03-3,96 (1H, м), 3,89-3,64 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 2,99 (2H, т)
40	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,50-7,44 (3H, м), 7,41 (1H, с), 6,94-6,84 (2H, м), 6,35 (1H, с), 4,45-4,36 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,04-3,91 (1H, м), 3,87-3,62 (8H, м), 3,48 (1H, дд), 7,81 (1H, д), 7,59-7,48 (2H, м), 7,43 (1H, с), 7,41-7,33 (3H, м), 6,47 (1H, с), 4,54-4,42 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,03 (1H, дт), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,11 (2H, т)

41	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,78 (1H, д), 8,59 (1H, дд), 7,83 (1H, дт), 7,71 (1H, д), 7,54 (1H, дд), 7,49 (1H, с), 7,39-7,25 (1H, м), 6,40 (1H, с), 4,51-4,33 (2H, м), 4,30-4,16 (2H, м), 4,07-3,93 (1H, м), 3,90-3,59 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,04 (2H, т)
42	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,93 (2H, д), 7,78 (1H, д), 7,72-7,59 (3H, м), 7,54 (1H, с), 6,42 (1H, с), 4,49-4,35 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,05-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,16-2,97 (5H, м)
43	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,81 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,55 (1H, шир. с), 7,50-7,37 (1H, м), 7,24 (1H, д), 7,18 (1H, шир. с), 7,00 (1H, д), 6,46 (1H, шир. с), 4,47 (2H, д), 4,30 (2H, шир. с), 4,04 (1H, шир. с), 3,98-3,66 (7H, м), 3,54 (1H, т), 3,12 (2H, шир. с), 1,83 (1H, шир. с)
44	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,81 (1H, д), 7,59-7,48 (2H, м), 7,43 (1H, с), 7,41-7,33 (3H, м), 6,47 (1H, с), 4,54-4,42 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,03 (1H, дт), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
45	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,62 (1H, д), 7,39 (1H, д), 7,34 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,51-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 3,99 (1H, тд), 3,91-3,59 (7H, м), 3,50 (1H, дд), 2,98 (2H, т), 2,74 (2H, т)
46	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,02 (1H, дд), 6,92 (1H, д), 6,30 (1H, с), 6,13 (1H, с), 5,09 (2H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,07-3,97 (1H, м), 3,92-3,61 (8H, м), 3,57-3,44 (1H, м), 2,99 (2H, т), 2,30 (3H, с)
47	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,62 (1H, д), 7,37 (1H, д), 7,00 (1H, дд), 6,90 (1H, д), 6,33 (1H, д), 6,27 (1H, с), 5,12 (2H, с), 4,47-4,34 (2H, м), 4,23-4,143 (2H, м), 4,02-3,89 (4H, м), 3,88-3,59 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,96 (2H, т)

48	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,67 (1H, д), 6,99 (1H, дд), 6,90 (1H, д), 6,29 (1H, с), 5,33 (2H, с), 4,47-4,35 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,03-3,93 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,99 (2H, т), 2,45 (3H, с)
49	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,77 (1H, д), 7,66-7,57 (3H, м), 7,52 (1H, д), 7,04 (2H, д), 6,43 (1H, с), 4,55-4,40 (2H, м), 4,35-4,24 (2H, м), 4,04 (1H, дд), 3,97-3,66 (9H, м), 3,54 (1H, дд), 3,32-3,20 (4H, м), 3,10 (2H, с)
50	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,06 (1H, дд), 7,92-7,78 (2H, м), 7,63 (1H, д), 7,56 (1H, с), 7,36-7,24 (1H, м), 6,47 (1H, с), 4,55-4,38 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,13-3,99 (1H, м), 3,95-3,65 (5H, м), 3,54 (1H, т), 3,11 (2H, т)
51	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,95 (1H, т), 7,80 (1H, д), 7,67-7,54 (3H, м), 7,54-7,45 (1H, м), 6,44 (1H, с), 4,52-4,35 (2H, м), 4,31-4,19 (2H, м), 4,09-3,96 (1H, м), 3,95-3,64 (5H, м), 3,58-3,46 (1H, м), 3,10 (2H, т)
52	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,35 (1H, д), 6,38 (1H, с), 4,52-4,39 (2H, м), 4,26-4,16 (2H, м), 4,04-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 1,36 (9H, с)
53	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,72-8,64 (2H, м), 7,75 (1H, д), 7,59 (1H, дд), 7,54 (1H, с), 7,48-7,42 (2H, м), 6,44 (1H, с), 4,55-4,39 (2H, м), 4,34-4,22 (2H, м), 4,03 (1H, дд), 3,95-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,08 (2H, т)
54	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,68 (1H, д), 6,98 (1H, дд), 6,89 (1H, д), 6,31 (1H, с), 6,23 (1H, с), 5,22 (2H, с), 4,52-4,36 (2H, м), 4,29-4,18 (2H, м), 4,07-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,06-2,96 (2H, м), 2,35 (3H, с)

55	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,60 (1H, д), 7,39-7,35 (1H, м), 7,32 (1H, д), 6,33 (1H, с), 4,45-4,35 (2H, м), 4,17 (2H, т), 3,97 (1H, м), 3,87-3,60 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 2,95 (2H, т), 1,62 (6H, с)
56	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,24 (1H, дд), 7,78 (1H, д), 7,67 (1H, дд), 7,61 (1H, дд), 7,54 (1H, с), 7,04 (1H, дд), 6,45 (1H, с), 4,52-4,41 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,02 (4H, с), 3,93-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,10 (2H, т)
58	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,70 (1H, д), 7,43 (1H, дд), 7,33 (1H, д), 6,39 (1H, с), 6,31 (1H, дт), 4,53-4,34 (4H, м), 4,31-4,19 (2H, м), 4,06-3,94 (3H, м), 3,92-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,04 (2H, т), 2,62-2,50 (2H, м)
59	^1H , CDCl_3) δ м.д. 9,02 (1H, д), 8,09 (1H, дд), 7,97-7,80 (2H, м), 7,67 (1H, дд), 7,59 (1H, д), 6,48 (1H, с), 4,56-4,38 (2H, м), 4,36-4,25 (2H, м), 4,03 (1H, м), 3,95-3,63 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,16 (2H, т)
60	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,43 (1H, д), 7,86-7,74 (2H, м), 7,56 (1H, дд), 7,47 (1H, д), 6,80 (1H, д), 6,43 (1H, с), 5,44-5,31 (1H, м), 4,53-4,37 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,92-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,09 (2H, т), 1,40 (6H, д)
61	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,44 (1H, д), 7,84 (1H, дд), 7,79 (1H, д), 7,57 (1H, дд), 7,48 (1H, д), 6,85 (1H, д), 6,43 (1H, с), 4,54-4,37 (4H, м), 4,27 (2H, т), 4,02 (1H, м), 3,93-3,62 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,10 (2H, т), 1,45 (3H, т)
62	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,52 (1H, д), 7,85-7,72 (2H, м), 7,56 (1H, дд), 7,47 (1H, д), 6,75 (1H, д), 6,42 (1H, с), 4,52-4,38 (2H, м), 4,32-4,22 (2H, м), 4,06-3,97 (1H, м), 3,93-3,58 (13H, м), 3,52 (1H, дд), 3,09 (2H, с)

63	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,77 (1H, д), 7,60 (1H, дд), 7,52 (1H, д), 7,21-7,12 (1H, м), 6,99 (2H, ддд), 6,45 (1H, с), 4,53-4,40 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,06-3,98 (1H, м), 3,95 (3H, с), 3,92-3,63 (8H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08 (2H, т)
64	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,15 (1H, д), 7,82 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 7,45-7,40 (1H, м), 6,91 (1H, д), 6,46 (1H, с), 4,54-4,40 (2H, м), 4,29 (2H, т), 4,11 (2H, с), 4,07-3,98 (1H, м), 3,94-3,64 (4H, м), 3,53 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
65	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,62 (1H, д), 7,84 (1H, д), 7,67 (1H, дд), 7,59 (1H, д), 7,42 (1H, с), 7,36 (1H, дд), 6,46 (1H, с), 4,54-4,38 (2H, м), 4,33-4,24 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,94-3,63 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,13 (2H, т), 2,68 (3H, с)
66	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,88 (1H, с), 8,82 (1H, д), 7,88 (1H, д), 7,68 (1H, дд), 7,61 (1H, дд), 7,53 (1H, с), 6,45 (1H, с), 4,49-4,38 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,00 (1H, ддт), 3,90-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,13 (2H, т)
67	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,76 (1H, д), 7,58 (1H, дд), 7,50 (1H, с), 6,88-7,03 (3H, м), 6,44 (1H, с), 4,54-4,39 (2H, м), 4,28 (2H, т), 4,03 (1H, м), 3,95-3,63 (11H, м), 3,53 (1H, дд), 3,08 (2H, т)
68	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,50 (1H, д), 7,74 (2H, тд), 7,55 (1H, дд), 7,45 (1H, с), 6,75 (1H, д), 6,40 (1H, с), 4,56-4,38 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,94-3,58 (9H, м), 3,52 (1H, дд), 3,08 (2H, т), 1,70 (6H, шир. с)
69	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,21 (1H, дд), 7,78 (1H, д), 7,66 (2H, ддд), 7,56 (1H, с), 7,01 (1H, дд), 6,45 (1H, с), 4,54-4,39 (4H, м), 4,28 (2H, т), 4,03 (1H, м), 3,94-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, дд), 3,09 (2H, т), 1,42 (3H, т)

70	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,75 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,60 (1H, дд), 7,52 (1H, д), 6,47 (1H, д), 6,43 (1H, с), 4,53-4,39 (2H, м), 4,33-4,23 (2H, м), 4,03 (6H, д), 3,94-3,64 (5H, м), 3,59-3,48 (2H, м), 3,08 (2H, т)
71	^1H , CDCl_3) δ м.д. 9,00 (1H, с), 8,87 (1H, д), 7,87 (1H, д), 7,63 (1H, дд), 7,56 (1H, с), 7,52-7,48 (1H, м), 6,45 (1H, с), 4,51-4,36 (2H, м), 4,26 (2H, т), 3,99 (1H, ддт), 3,90-3,60 (5H, м), 3,54-3,44 (1H, м), 3,12 (2H, т)
72	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,34 (1H, д), 7,30 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,48 (2H, с), 4,46-4,34 (2H, м), 4,18 (2H, т), 4,02-3,92 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,54-3,42 (1H, м), 3,00 (2H, т), 1,30 (9H, с)
73	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,19 (1H, дд), 7,69 (1H, д), 7,38 (2H, дд), 7,29 (1H, д), 6,72 (1H, дд), 6,40 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,24 (2H, т), 4,03-3,93 (1H, м), 3,89-3,59 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,18-3,08 (4H, м), 3,04 (2H, т), 1,82-1,72 (4H, м)
74	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,51 (1H, д), 7,75 (2H, тд), 7,56 (1H, дд), 7,46 (1H, с), 6,48 (1H, д), 6,41 (1H, с), 4,56-4,37 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,02 (1H, дд), 3,95-3,63 (5H, м), 3,61-3,45 (5H, м), 3,09 (2H, т), 2,14-1,99 (4H, м)
75	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,70-7,57 (2H, м), 7,47-7,20 (5H, м), 7,05 (1H, дд), 6,96 (1H, д), 6,27 (1H, с), 5,26 (2H, с), 4,47-4,32 (2H, м), 4,23-4,15 (2H, м), 4,03-3,91 (1H, м), 3,89-3,56 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 2,97 (2H, т)
76	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,67 (1H, д), 7,05 (1H, дд), 6,96 (1H, д), 6,75 (1H, с), 6,31 (1H, с), 5,18 (2H, с), 4,53-4,34 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,92-3,62 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 1,32 (9H, с)

77	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,00 (1H, дд), 6,91 (1H, д), 6,27 (1H, с), 5,17 (2H, с), 4,47-4,32 (2H, м), 4,23-4,14 (2H, м), 3,96 (1H, кв.д), 3,89-3,58 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 2,97 (2H, т), 2,29-2,17 (1H, м), 1,30-1,24 (4H, м)
78	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,01 (1H, дд), 6,92 (1H, д), 6,27 (1H, с), 5,22 (2H, с), 4,47-4,30 (2H, м), 4,24-4,13 (2H, м), 3,96 (1H, м), 3,90-3,580 (5H, м), 3,47 (1H, дд), 3,02-2,85 (4H, м), 1,41 (3H, т)
79	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,68 (1H, д), 7,05 (1H, дд), 6,95 (1H, д), 6,32 (1H, с), 5,26 (2H, с), 4,52-4,37 (2H, м), 4,28-4,20 (2H, м), 4,06-3,96 (1H, м), 3,94-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,02 (2H, т), 2,67 (3H, с)
80	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,02 (1H, дд), 6,93 (1H, д), 6,28 (1H, с), 5,22 (2H, с), 4,47-4,33 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,03-3,91 (1H, м), 3,89-3,59 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 3,26 (1H, дт), 2,99 (2H, т), 1,43 (6H, д)
81	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,63 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,34 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,53-4,37 (2H, м), 4,27-4,17 (2H, м), 4,05-3,96 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,58-3,46 (1H, м), 3,00 (2H, т), 2,88 (1H, м), 2,13-1,97 (2H, м), 1,90-1,56 (6H, м)
82	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,41 (1H, д), 7,35 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,52-4,36 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,93-3,63 (5H, м), 3,51 (1H, т), 3,00 (2H, т), 2,71-2,58 (1H, м), 1,99-1,31 (10H, м)
83	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,35 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,49-4,40 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,05-3,97 (1H, м), 3,91-3,65 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 2,88-2,78 (1H, м), 1,31 (6H, д)

84	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,35 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,51-4,38 (2H, м), 4,26-4,18 (2H, м), 4,07-3,97 (1H, м), 3,93-3,64 (5H, м), 3,52 (1H, дд), 3,00 (2H, т), 2,47 (2H, т), 1,70-1,45 (4H, м), 0,99 (3H, т)
85	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,41-7,31 (5H, м), 7,27 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,49-4,34 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,02-3,94 (1H, м), 3,90-3,60 (7H, м), 3,54 (2H, с), 3,52-3,45 (1H, м), 3,00 (2H, т), 2,42 (3H, с)
86	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,63 (1H, д), 7,42 (1H, дд), 7,36 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,70-4,65 (1H, м), 4,47-4,37 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,00-3,97 (1H, м), 3,88-3,63 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т), 1,93-1,65 (4H, м), 1,00-0,97 (6H, м)
87	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,63 (1H, д), 7,42 (1H, д), 7,36 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,80-4,77 (1H, м), 4,46-4,37 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,01-3,97 (1H, м), 3,89-3,65 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т), 1,99 (1H, д), 1,57 (3H, д)
88	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,60 (1H, д), 7,07 (1H, д), 6,99 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,49-4,38 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,01 (1H, м), 3,94-3,62 (5H, м), 3,51 (1H, т), 2,99 (2H, т), 2,07-1,86 (1H, м), 1,15-1,06 (2H, м), 0,85-0,78 (2H, м)
89	^1H , $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 8,00 (1H, д), 7,46 (1H, с), 7,40 (1H, д), 6,68 (1H, с), 5,53 (1H, д), 4,43-4,41 (1H, м), 4,26-4,25 (2H, м), 4,01 (2H, т), 3,87-3,40 (7H, м), 3,00 (2H, т), 1,67-1,65 (2H, м), 0,98 (3H, т)
90	^1H , $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 8,00 (1H, д), 7,46 (1H, с), 7,40 (1H, д), 6,68 (1H, с), 5,53 (1H, д), 4,28-4,25 (3H, м), 4,01 (2H, т), 3,85-3,38 (7H, м), 3,00 (2H, т), 1,85-1,80 (1H, м), 0,98 (6H, т)

91	(¹ H, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,00 (1H, д), 7,44 (1H, с), 7,38 (1H, д), 6,68 (1H, с), 5,27 (1H, с), 4,26-4,25 (2H, м), 4,01 (2H, т), 3,86-3,74 (3H, м), 3,67-3,60 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,37-3,35 (1H, м), 3,00 (2H, т), 1,66-1,62 (4H, м), 0,99 (6H, т)
92	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,71 (2H, д), 7,66 (1H, д), 7,47 (1H, д), 7,43-7,32 (4H, м), 6,38 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,00-3,98 (1H, м), 3,97-3,68 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,00 (2H, т), 2,53 (1H, с), 1,88 (3H, с)
93	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,43-7,29 (7H, м), 6,37 (1H, с), 4,46-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 3,99-3,95 (3H, м), 3,88-3,63 (7H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т)
94	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,57-7,48 (1H, д), 7,38 (1H, с), 6,68-6,55 (1H, д), 6,49 (1H, с), 6,35 (1H, с), 6,28 (1H, с), 6,20 (1H, с), 4,60-4,50 (1H, м), 4,38-4,30 (4H, м), 4,22-4,15 (2H, м), 4,03-3,93 (1H, м), 3,95-3,60 (5H, м), 3,55-3,40 (1H, т), 2,98-2,85 (2H, м)
95	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,70 (1H, д), 7,51 (1H, д), 7,42 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,51-4,37 (2H, м), 4,330-4,20 (4H, м), 4,05-3,96 (1H, м), 3,87 (5H, с), 3,51 (1H, дд), 3,05 (2H, т), 1,57 (4H, т)
96	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,70 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 7,42 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,27-4,18 (4H, м), 4,05-3,97 (1H, м), 3,86 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,05 (2H, т), 1,88-1,79 (2H, м), 1,69-1,59 (1H, м), 1,00 (6H, д)
97	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 8,03 (1H, д), 7,67-7,63 (2H, м), 7,05 (1H, д), 6,65 (1H, с), 6,28 (1H, дд), 4,30-4,23 (2H, м), 4,04 (2H, т), 3,89-3,75 (3H, м), 3,63 (2H, дд), 3,50 (1H, д), 3,39 (1H, дд), 3,04 (2H, т), 2,37 (3H, с)

98	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,42 (1H, д), 7,36 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,66-4,61 (1H, м), 4,47-4,37 (2H, т), 4,20 (2H, т), 4,00-3,88 (1H, м), 3,88-3,46 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,99 (2H, т), 1,90-1,89 (1H, м), 1,81-1,77 (2H, м), 1,57-1,54 (2H, м), 1,00 (3H, т)
99	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,75 (1H, д), 7,33-7,28 (1H, м), 7,22 (1H, с), 6,41 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,29-4,23 (2H, м), 4,05-3,97 (1H, м), 3,85 (5H, м), 3,54-3,47 (1H, м), 3,07 (2H, д), 2,36 (6H, с)
100	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,36 (1H, шир. с), 8,07 (1H, шир. с), 7,99 (1H, д), 7,64-7,70 (2H, м), 6,65 (1H, с), 4,31-4,22 (2H, м), 4,05 (2H, т), 3,90-3,84 (1H, м), 3,79 (2H, тд), 3,70-3,57 (2H, м), 3,51-3,50 (1H, м), 3,55-3,45 (1H, м), 3,39 (1H, дд), 3,01 (2H, т)
101	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,85 (1H, д), 7,74 (1H, д), 7,70 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 7,44-7,38 (1H, м), 6,38 (1H, с), 4,48-4,348 (2H, м), 4,27-4,17 (2H, м), 4,15 (2H, т), 4,04-3,96 (1H, м), 3,90-3,64 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,04 (2H, т), 2,02-1,90 (2H, м), 0,97 (3H, т)
102	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,91-7,80 (2H, м), 7,71 (1H, дд), 7,62-7,45 (4H, м), 6,45 (1H, с), 4,49-4,39 (2H, м), 4,27 (2H, т), 4,06-3,94 (1H, м), 3,92-3,61 (5H, м), 3,51 (1H, дд), 3,11 (2H, т)
103	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,80-7,90 (2H, м), 7,79-7,69 (1H, м), 7,66-7,51 (4H, м), 6,47 (1H, с), 4,57-4,41 (2H, м), 4,30 (2H, т), 4,03 (1H, дт), 3,95-3,64 (5H, м), 3,53 (1H, т), 3,14 (2H, т)
104	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,01 (1H, дд), 6,91 (1H, д), 6,28 (1H, с), 5,18 (2H, с), 4,47-4,35 (2H, м), 4,24-4,15 (2H, м), 4,02-3,93 (1H, м), 3,89-3,61 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, т), 2,29-2,18 (1H, м), 1,33-1,20 (4H, м)

105	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, c), 7,51-7,46 (1H, м), 7,45-7,41 (1H, м), 6,37 (1H, c), 4,49-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, c), 4,04-3,94 (1H, м), 3,90-3,610 (5H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,25 (1H, c), 3,00 (2H, c)
106	^1H , CDCl_3) δ м.д. 9,18 (1H, c), 8,88 (2H, c), 7,72 (1H, д), 7,60-7,53 (1H, м), 7,51 (1H, д), 6,40 (1H, c), 4,49-4,36 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,02-3,95 (1H, м), 3,89-3,58 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,04 (2H, т)
107	^1H , CDCl_3) δ м.д.: 7,54 (1H, д), 7,37 (1H, дд), 7,32 (1H, c), 7,26-7,22 (2H, м), 6,81 (1H, т), 6,75 (2H, дд), 6,35 (1H, c), 4,46-4,36 (2H, м), 4,20-4,17 (4H, м), 4,00-3,91 (1H, м), 3,88-3,63 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,97 (2H, т)
108	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,36 (1H, д), 7,89-7,65 (3H, м), 7,62-7,55 (3H, м), 6,44 (1H, c), 4,51-4,38 (2H, м), 4,26 (2H, т), 4,00 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,50 (1H, дд), 3,22-3,14 (1H, м), 3,09 (2H, т), 1,40 (1H, т)
110	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,70-7,60 (1H, д), 7,50-7,42 (1H, д), 7,39 (1H, c), 6,37 (1H, c), 4,50-4,35 (2H, м), 4,25-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (2H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,56-3,45 (4H, м), 3,05-3,95 (2H, м), 2,15-1,95 (1H, м), 1,15-1 (6H, т)
111	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,58 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,27 (1H, c), 6,32 (1H, c), 4,45-4,34 (2H, м), 4,17 (2H, т), 3,96 (1H, кв.д), 3,86-3,60 (5H, м), 3,46 (1H, дд), 2,94 (2H, т), 1,46 (1H, тт), 0,94-0,86 (2H, м), 0,86-0,79 (2H, м)
112	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,61 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,14 (1H, c), 6,34 (1H, c), 4,48-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,02-3,93 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, т), 3,43-3,35 (1H, м), 2,98 (2H, т), 2,95-2,85 (1H, м), 2,76-2,64 (1H, м), 1,84-1,62 (3H, м), 0,92 (6H, дд)

113	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,67 (1H, д), 7,44 (1H, д), 7,39 (1H, с), 6,38 (1H, с), 5,00 (2H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,03-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,01 (2H, т)
114	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64-7,58 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,03-3,95 (1H, м), 3,90-3,61 (5H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,02-2,95 (2H, м), 2,81-2,72 (2H, м), 1,59-1,49 (2H, м), 0,77-0,64 (1H, м), 0,49-0,42 (2H, м), 0,10-0,02 (2H, м)
115	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,66 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,29 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50 (2H, с), 4,47-4,35 (2H, м), 4,19 (2H, т), 4,07-3,93 (2H, м), 3,90-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, т), 3,00 (2H, т), 1,82-1,70 (6H, м), 1,62-1,50 (2H, м)
117	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 6,80 (1H, с), 6,28 (1H, с), 6,11-6,01 (1H, м), 5,45 (1H, дд), 5,34 (1H, дд), 4,61 (2H, дд), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,03-3,95 (1H, м), 3,89-3,64 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т)
118	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,63 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 6,80 (1H, д), 6,28 (1H, с), 6,11-6,01 (1H, м), 5,44 (1H, м), 5,34 (1H, дд), 4,61 (2H, дт), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,03-3,95 (1H, м), 3,89-3,63 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 2,98 (2H, т)
119	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,68 (1H, д), 7,36 (1H, д), 7,31 (1H, с), 6,41-6,38 (1H, м), 4,61 (2H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 3,99 (3H, дт), 3,89-3,60 (6H, м), 3,53-3,43 (3H, м), 3,02 (2H, т), 2,01-1,94 (2H, м), 1,74-1,64 (2H, м)

120	^1H , CDCl_3) δ м.д. 8,62 (1H, шир. с), 8,53 (1H, шир. с), 7,73 (1H, д), 7,64 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,35 (1H, с), 7,29 (1H, д), 6,36 (1H, с), 4,48-4,34 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,03-3,93 (3H, м), 3,89-3,61 (7H, м), 3,48 (1H, дд), 2,99 (2H, т)
121	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,60 (1H, д), 7,19 (1H, дд), 7,10 (1H, с), 6,34 (1H, с), 4,49-4,34 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,02-3,93 (1H, м), 3,90-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, т), 2,64 (2H, т), 1,63 (2H, м), 1,37-1,29 (4H, м), 0,94-0,86 (3H, м)
122	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,63 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 7,31 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,02-3,98 (1H, м), 3,89-3,66 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,59-1,48 (1H, м), 0,98-0,81 (4H, м)
123	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64-7,58 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,49-4,36 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,03-3,95 (1H, м), 3,91-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,03-2,95 (2H, м), 2,81-2,73 (2H, м), 1,59-1,50 (2H, м), 0,71 (1H, с), 0,49-0,42 (2H, м), 0,09-0,03 (2H, м)
124	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,69 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,30 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,82-4,75 (2H, м), 4,72-4,64 (3H, м), 4,49 (2H, с), 4,48-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, дд), 4,03-3,95 (1H, м), 3,90-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, дд), 3,02 (2H, т)
125	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,69 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,29 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,62 (2H, с), 4,54 (2H, д), 4,48-4,36 (4H, м), 4,21 (2H, т), 3,99 (1H, ддт), 3,90-3,61 (5H, м), 3,58 (2H, с), 3,49 (1H, дд), 3,02 (2H, т), 1,36 (3H, с)

126	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,50 (1H, д), 6,63 (1H, дд), 6,48 (1H, с), 6,21 (1H, с), 4,47-4,34 (2H, м), 4,21-4,14 (2H, м), 4,01-3,91 (1H, м), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,98 (2H, с), 2,90 (2H, т), 1,36 (2H, дд), 0,96 (6H, с), 0,87 (3H, т)
127	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,61 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,14 (1H, с), 6,34 (1H, д), 4,46-4,34 (2H, м), 4,19 (2H, т), 3,97 (1H, тд), 3,89-3,60 (5H, м), 3,48 (1H, т), 3,42-3,35 (1H, м), 2,97 (2H, т), 2,93-2,85 (2H, м), 2,70 (1H, м), 1,84-1,63 (3H, м), 0,92 (6H, дд)
128	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,51 (1H, д), 6,63 (1H, д), 6,49 (1H, шир. с), 6,21 (1H, с), 4,46-4,356 (2H, м), 4,21-4,11 (2H, м), 3,97 (1H, ддт), 3,88-3,62 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 3,10 (2H, д), 2,91 (2H, т), 1,61 (1H, м), 1,47-1,26 (8H, м), 0,97-0,88 (6H, м)
129	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,63 (1H, д), 6,93 (1H, дд), 6,82 (1H, д), 6,29 (1H, с), 5,30 (1H, с), 4,47-4,36 (2H, м), 4,22-4,14 (4H, м), 4,03-3,94 (1H, м), 3,88-3,628 (7H, м), 3,53-3,453 (4H, м), 2,97 (2H, т)
130	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64-7,58 (1H, м), 6,90 (1H, дд), 6,80 (1H, д), 6,29-6,24 (1H, м), 4,46-4,32 (2H, м), 4,22-4,12 (4H, м), 4,01-3,90 (1H, м), 3,88-3,54 (9H, м), 3,46 (1H, дд), 2,95 (2H, с), 1,23 (3H, т)
131	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,60-7,67 (1H, м), 6,93-6,86 (1H, м), 6,78 (1H, д), 6,29 (1H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,25-4,17 (2H, м), 4,04-3,94 (1H, м), 3,91-3,61 (7H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,01-2,93 (2H, м), 1,37-1,227 (1H, м), 0,73-0,65 (2H, м), 0,42-0,34 (2H, м)
132	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 6,93 (1H, с), 6,82 (1H, д), 6,27 (1H, с), 4,90-4,82 (1H, м), 4,74-4,67 (1H, м), 4,48-4,28 (3H, м), 4,26-4,14 (3H, м), 4,03-3,91 (1H, м), 3,90-3,58 (5H, м), 3,53-3,41 (1H, м), 3,03-2,91 (2H, м)

133	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, c), 7,48-7,40 (1H, м), 7,40-7,35 (1H, м), 6,40-6,34 (1H, м), 4,47 (4H, c), 4,28-4,15 (1H, м), 3,93-3,56 (10H, м), 3,43 (5H, c), 3,06-2,95 (2H, м)
134	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,47-7,41 (1H, м), 7,38 (1H, c), 6,37 (1H, c), 4,37-4,49 (4H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 3,99 (1H, м), 3,93-3,44 (12H, м), 3,05-2,94 (2H, м), 1,25 (3H, т)
135	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,66 (1H, д), 7,47-7,42 (1H, м), 7,40 (1H, c), 6,37 (1H, c), 4,73-4,67 (1H, м), 4,62-4,54 (1H, м), 4,49 (4H, c), 4,26-4,16 (2H, м), 4,04-3,95 (1H, м), 3,94-3,60 (7H, м), 3,56-3,43 (1H, м), 3,05-2,96 (2H, м)
136	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,68 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,30 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,57 (2H, c), 4,50-4,36 (2H, м), 4,27-4,17 (2H, м), 4,06-3,92 (1H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,57-3,44 (1H, м), 3,17 (2H, c), 3,09-2,96 (2H, м), 0,97 (9H, c)
137	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,70-7,64 (1H, м), 7,40-7,33 (1H, м), 7,31 (1H, c), 6,37 (1H, c), 4,59 (2H, c), 4,50-4,35 (2H, м), 4,27-4,16 (2H, м), 4,07-3,94 (1H, м), 3,93-3,59 (5H, м), 3,57-3,44 (1H, м), 3,45-3,34 (1H, м), 3,08-2,96 (2H, м), 2,05-1,90 (2H, м), 1,82-1,71 (2H, м), 1,48-1,18 (6H, м)
138	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,68 (1H, д), 7,37 (1H, д), 7,32 (1H, c), 6,38 (1H, c), 4,58 (2H, c), 4,51-4,36 (2H, м), 4,26-4,176 (2H, м), 4,05-3,94 (1H, м), 3,92-3,61 (5H, м), 3,54-3,44 (1H, м), 3,38 (2H, д), 3,07-2,98 (2H, м), 1,20-1,05 (1H, м), 0,63-0,54 (2H, м), 0,29-0,20 (2H, м)
139	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,62 (1H, c), 6,91 (1H, м), 6,81 (1H, м), 6,27 (1H, c), 4,41 (2H, c), 4,25-4,21 (2H, м), 4,10-3,41 (12H, м), 2,96 (2H, т), 2,01-1,84 (1H, м), 1,76-1,36 (5H, м)

140	(¹ H, DMSO-d ₆) δ м.д. 7,91 (1H, д), 7,28-7,18 (2H, м), 6,60 (1H, с), 4,32-4,17 (2H, м), 4,07-3,96 (2H, м), 3,92-3,71 (3H, м), 3,70-3,43 (4H, м), 3,38 (2H, м), 3,03-2,91 (2H, м), 2,78-2,58 (2H, м), 1,68-1,58 (2H, м), 1,08 (3H, д)
141	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,70-7,58 (1H, д), 6,95-6,82 (1H, д), 6,77 (1H, с), 6,27 (1H, с), 4,50-4,32 (2H, м), 4,38-4,15 (2H, м), 4,05-3,92 (3H, м), 3,92-3,60 (5H, м), 3,55-3,42 (1H, т), 3,05-2,92 (2H, м), 1,85-1,70 (2H, м), 1,40-1,30 (2H, м), 0,92 (9H, с)
142	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,61 (1H, д), 7,21 (1H, д), 7,13 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,46-4,40 (2H, м), 4,20 (2H, т), 3,99-3,97 (1H, м), 3,87-3,65 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,39 (3H, с), 3,00-2,93 (3H, м), 2,83-2,82 (1H, м), 2,66-2,64 (1H, м), 1,95-1,91 (1H, м), 1,75-1,73 (2H, м), 0,90 (6H, т)
143	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,66-7,60 (1H, м), 6,91-6,86 (1H, м), 6,80-6,76 (1H, м), 6,28 (1H, с), 4,48-4,35 (2H, м), 4,24-4,17 (2H, м), 4,11-4,04 (2H, м), 4,02-3,95 (1H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,03-2,94 (2H, м), 1,98-1,88 (2H, м), 1,45-1,36 (2H, м), 0,78-0,66 (1H, м), 0,50-0,43 (2H, м), 0,09-0,03 (2H, м)
145	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,47 (1H, д), 6,55-6,48 (1H, м), 6,40-6,34 (1H, м), 6,18 (1H, с), 4,47-4,33 (2H, м), 4,22-4,12 (2H, м), 4,02-3,92 (1H, м), 3,83 (5H, дд), 3,53-3,43 (1H, м), 3,40-3,28 (1H, м), 2,89 (2H, т), 2,13-1,98 (2H, м), 1,86-1,73 (2H, м), 1,73-1,63 (1H, м), 1,50-1,11 (5H, м)

146	^1H , ДМСО- d_6) δ м.д. 7,95-7,87 (1H, м), 7,29-7,19 (2H, м), 6,60 (1H, с), 4,54-4,44 (1H, м), 4,29-4,21 (2H, м), 4,07-3,97 (2H, м), 3,91-3,72 (3H, м), 3,70-3,54 (2H, м), 3,54-3,43 (1H, м), 3,43-3,34 (1H, м), 3,06-2,81 (4H, м), 2,63-2,52 (1H, м), 1,81-1,64 (1H, м), 1,52-1,36 (1H, м), 0,81 (9H, с)
147	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,68 (1H, д), 7,38-7,32 (1H, м), 7,30 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,56 (2H, с), 4,50-4,36 (2H, м), 4,26-4,18 (2H, м), 4,04-3,94 (1H, м), 3,94-3,5994 (4H, м), 3,55-3,44 (1H, м), 3,40 (2H, д), 3,07-2,98 (2H, м), 2,30-2,16 (1H, м), 1,86-1,72 (2H, м), 1,66-1,51 (5H, м), 1,35-1,20 (2H, м)
148	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,61 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,12 (1H, д), 6,35 (1H, с), 4,46-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,00-3,97 (1H, м), 3,88-3,64 (5H, м), 3,49 (1H, т), 3,34-3,30 (4H, м), 2,98 (2H, т), 2,81-2,60 (2H, м), 1,89-1,676 (2H, м), 1,18 (3H, д)
149	^1H , CDCl_3) δ м.д.: 7,62 (1H, д), 7,23-7,13 (4H, м), 6,71 (1H, т), 6,58 (2H, д), 6,12 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,08-3,98 (1H, м), 3,88-3,63 (6H, м), 3,49 (1H, т), 3,17 (2H, т), 2,98 (2H, т), 2,79 (2H, т), 2,01-1,94 (2H, м)
150	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,61 (1H, д), 7,20 (1H, д), 7,12 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,01-3,97 (1H, м), 3,88-3,63 (6H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т), 2,69 (2H, т), 1,89-1,62 (2H, м), 1,52-1,45 (2H, м), 1,31-1,30 (1H, м), 1,20 (3H, д)
151	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,61 (1H, д), 7,20 (1H, д), 7,12 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,47-4,37 (2H, м), 4,21 (2H, т), 4,01-3,97 (1H, м), 3,88-3,63 (7H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т), 2,70 (2H, т), 1,76-1,60 (4H, м), 1,31-1,26 (1H, м)

152	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,57-7,50 (1H, м), 6,71 (1H, д), 6,53 (1H, шир. с), 6,21 (1H, с), 4,513-4,33 (2H, м), 4,26-4,14 (2H, м), 4,06-3,93 (1H, м), 3,92-3,56 (6H, м), 3,56-3,41 (1H, м), 3,00-2,90 (2H, м), 2,88 (3H, с), 2,04-1,63 (2H, м), 1,60-1,31 (5H, м), 1,28-1,08 (1H, м)
153	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,52-7,46 (1H, м), 6,55-6,50 (1H, м), 6,40-6,36 (1H, м), 6,19 (1H, с), 4,48-4,33 (2H, м), 4,23-4,13 (2H, м), 4,04-3,92 (1H, м), 3,85 (5H, д), 3,56-3,42 (1H, м), 3,06-2,99 (2H, м), 2,93-2,84 (2H, м), 1,92-1,50 (6H, м), 1,36-1,12 (3H, м), 1,08-0,91 (2H, м)
154	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,50 (1H, д), 6,59-6,49 (1H, м), 6,44-6,35 (1H, м), 6,20 (1H, с), 4,49-4,33 (2H, м), 4,24-4,13 (2H, м), 4,05-3,93 (3H, м), 3,92-3,59 (5H, м), 3,56-3,32 (3H, м), 3,16-3,07 (2H, м), 2,96-2,84 (2H, м), 1,98-1,80 (1H, м), 1,79-1,64 (2H, м), 1,428-1,28 (2H, м)
155	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,54-7,46 (1H, м), 7,14-7,08 (1H, м), 7,04 (1H, с), 6,23 (1H, с), 4,35-4,21 (2H, м), 4,13-3,99 (2H, м), 3,91-3,80 (1H, м), 3,79-3,45 (5H, м), 3,41-3,30 (1H, м), 2,86 (2H, т), 2,64-2,54 (2H, м), 1,67-1,58 (2H, м), 1,45 (4H, д), 0,80 (6H, м)
156	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,60 (1H, д), 7,23-7,19 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,34 (1H, с), 4,45-4,35 (2H, м), 4,18 (2H, т), 4,02-3,92 (1H, м), 3,82 (5H, м), 3,48 (1H, дд), 2,97 (2H, шир. т), 2,79-2,70 (2H, м), 1,82-1,74 (2H, м), 1,30 (6H, с)
157	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64-7,59 (1H, м), 7,25-7,20 (1H, м), 7,14 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,48-4,35 (2H, м), 4,24-4,16 (2H, м), 4,02-3,94 (1H, м), 3,90-3,44 (7H, м), 3,02-2,95 (2H, м), 2,92-2,81 (1H, м), 2,78-2,67 (1H, м), 1,87-1,68 (2H, м), 1,62-1,42 (2H, м), 0,96 (3H, с)

158	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,70-7,56 (1H, д), 6,95-6,85 (1H, д), 6,80 (1H, с), 6,28 (1H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,25-4,10 (2H, м), 4,05-3,92 (1H, м), 3,10-3,57 (8H, м), 3,55-3,40 (1H, м), 3,05-2,90 (2H, м), 1,05 (9H, с)
159	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,63 (1H, д), 6,88 (1H, дд), 6,77 (1H, д), 6,28 (1H, с), 4,46-4,36 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,05-3,96 (3H, м), 3,88-3,65 (7H, м), 3,51-3,43 (3H, м), 2,97 (2H, т), 2,12-2,01 (1H, м), 1,78-1,75 (2H, м), 1,59-1,42 (2H, м)
160	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,63 (1H, д), 7,35-7,18 (1H, м), 7,12 (1H, с), 6,36 (1H, с), 4,50-4,35 (2H, м), 4,28-4,15 (2H, м), 4,05-3,95 (1H, м), 3,95-3,60 (5H, м), 3,55-3,42 (1H, м), 3,05-2,90 (2H, м), 2,75-2,60 (2H, м), 1,80-1,65 (2H, м), 1,55-1,48 (2H, м), 1,22 (6H, с)
161	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,68 (1H, д), 7,34 (1H, д), 7,29 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,55 (2H, с), 4,48-4,38 (2H, м), 4,22 (2H, т), 4,02-3,96 (3H, м), 3,91-3,61 (5H, м), 3,55-3,35 (5H, м), 3,02 (2H, т), 2,00-1,86 (1H, м), 1,69 (2H, дд), 1,38 (2H, дд)
162	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,68-7,62 (1H, м), 6,95-6,87 (1H, м), 6,82-6,77 (1H, м), 6,29 (1H, с), 4,51-4,35 (2H, м), 4,26-4,17 (2H, м), 4,05-3,92 (1H, м), 3,91-3,60 (8H, м), 3,55-3,44 (1H, м), 3,04-2,94 (2H, м)
163	(¹ H, CDCl ₃) δ м.д. 7,64 (1H, д), 6,91 (1H, дд), 6,81 (1H, д), 6,29 (1H, с), 4,91 (2H, т), 4,56 (2H, т), 4,47-4,36 (2H, м), 4,26 (2H, д), 4,21 (2H, т), 4,00-3,96 (1H, м), 3,88-3,63 (5H, м), 3,51-3,45 (2H, м), 2,98 (2H, т)

164	^1H , $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 7,93 (1H, д), 6,97-6,92 (2H, м), 6,53 (1H, с), 4,24-4,23 (2H, м), 4,08 (2H, т), 4,00 (2H, т), 3,98-3,74 (3H, м), 3,68-3,57 (2H, м), 3,51-3,48 (1H, м), 3,37 (1H, т), 2,96 (2H, т), 1,84-1,80 (2H, м), 1,36-1,30 (2H, м), 0,81-0,63 (1H, м), 0,42-0,39 (2H, м), 0,04-0,02 (2H, м)
165	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 7,24 (1H, дд), 7,16 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,49-4,40 (2H, м), 4,24 (2H, т), 4,02-4,00 (1H, м), 3,89-3,66 (3H, м), 3,52 (3H, м), 3,43 (2H, т), 3,38 (3H, с), 3,02 (2H, т), 2,78 (2H, т), 1,96-1,92 (2H, м)
166	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,61 (1H, д), 7,23 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,35 (1H, с), 4,46-4,36 (2H, м), 4,20 (2H, т), 4,01-3,95 (1H, м), 3,88-3,62 (5H, м), 3,49 (1H, т), 2,98 (2H, т), 2,85-2,81 (2H, м), 2,13 (1H, шир. с), 1,93-1,79 (4H, м), 1,72-1,55 (6H, м)
167	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,59 (1H, д), 7,37 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,34 (1H, с), 4,44-4,35 (2H, м), 4,17 (2H, т), 4,01-3,92 (3H, м), 3,88-3,60 (7H, м), 3,47 (1H, т), 2,94 (2H, т), 2,07-2,02 (2H, м), 1,95-1,88 (2H, м)
168	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,66 (1H, д), 7,23 (1H, дд), 7,17 (1H, с), 6,39 (1H, с), 4,51-4,40 (2H, м), 4,24 (2H, т), 4,09-3,96 (1H, м), 3,93-3,65 (5H, м), 3,57-3,49 (1H, м), 3,44 (2H, т), 3,40 (3H, с), 3,02 (2H, т), 2,79 (2H, т), 2,00-1,89 (2H, м)
169	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,55 (1H, д), 7,16 (1H, дд), 7,08 (1H, с), 6,29 (1H, с), 4,41-4,29 (2H, м), 4,13 (2H, т), 3,95-3,86 (1H, м), 3,81-3,54 (5H, м), 3,46-3,38 (1H, м), 2,91 (2H, т), 2,78-2,72 (2H, м), 1,87-1,75 (4H, м), 1,72-1,53 (6H, м)

170	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,66 (1H, д), 6,95 (1H, дд), 6,84 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,25-4,21 (4H, м), 4,05-3,98 (1H, м), 3,91-3,65 (7H, м), 3,55-3,49 (3H, м), 3,00 (2H, т), 1,71-1,62 (2H, м), 0,96 (3H, т)
171	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 6,94 (1H, дд), 6,83 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,39 (2H, м), 4,25-4,18 (4H, м), 4,04-3,97 (1H, м), 3,91-3,65 (8H, м), 3,51 (1H, т), 3,00 (2H, т), 1,23 (6H, д)
172	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,67 (1H, д), 6,95 (1H, дд), 6,85 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,25-4,21 (4H, м), 4,05-3,98 (1H, м), 3,91-3,65 (7H, м), 3,55-3,49 (3H, м), 3,00 (2H, т), 1,72-1,62 (2H, м), 0,97 (3H, т)
173	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,65 (1H, д), 6,94 (1H, дд), 6,84 (1H, с), 6,31 (1H, с), 4,50-4,40 (2H, м), 4,26-4,19 (4H, м), 4,04-3,97 (1H, м), 3,92-3,65 (8H, м), 3,52 (1H, т), 3,00 (2H, т), 1,23 (6H, д)
174	^1H , CDCl_3) δ м.д. 7,64 (1H, д), 7,22 (1H, дд), 7,15 (1H, с), 6,38 (1H, с), 4,51-4,41 (2H, м), 4,23 (2H, т), 4,06-4,00 (1H, м), 3,92-3,66 (5H, м), 3,57-3,50 (1H, м), 3,43 (2H, т), 3,37 (3H, с), 3,01 (2H, т), 2,71 (2H, т), 1,80-1,61 (2H, м), 1,69-1,62 (2H, м)

Биологические примеры.

1. Методы анализа in vitro.

1.1. Клеточный метод анализа: анализ связывания GTP γ S.

Нижеизложенный метод анализа может использоваться для определения активации GPR84. При анализе связывания [^{35}S]GTP γ S путем определения связывания негидролизующегося аналога [^{35}S]GTP γ S с субъединицами G α измеряется уровень активации G-белка после связывания агониста с GPCR.

Анализ проводят в 96-луночном планшете, в который добавляют нижеперечисленные реагенты. Вначале в аналитический планшет добавляют 50 мкл соединения, после чего добавляют 20 мкл 3,3'-дииндолилметана в концентрации EC₈₀ (концентрация, обеспечивающая 80% активности GPR84). На последнем этапе добавляют 30 мкл смеси, состоящей из мембран-GTP γ S-микросфер SpA [смесь состоит из 20 мкг/лунку мембран, полученных из устойчивой клеточной линии со сверхэкспрессией GPR84 (мембраны предварительно инкубируют с 0,1 мкМ GDP в течение 15 мин при 4°C), 0,1 нМ [^{35}S]GTP γ S (Perkin Elmer, NEG030) и 0,5 мкг/лунку микросфер PVT-WGA SpA (Perkin Elmer, RPNQ0001)]. Все компоненты разбавляют аналитическим буфером, содержащим 20 мМ Hepes pH 7,4; 5 мМ MgCl₂; 250 мМ NaCl; 0,05% BSA; 75 мкг/мл сапонина. Реакции проводят в течение 90 мин при комнатной температуре с последующим центрифугированием на 2000 об/мин в течение 15 мин. Планшеты считывают на ридере Topcount (Perkin Elmer) сразу после центрифугирования (время считывания 1 мин/лунку).

Таблица IV

Анализ GPR84. Значения GTP γ S IC₅₀ (нМ) для выбранных соединений согласно настоящему изобретению

[illegible]

на - не активно;
* >1001 нМ;
** 501-1000 нМ;
*** 101-500 нМ;
**** 0.01-100 нМ.

2. Клеточные методы анализа.

2.1. Анализ миграции нейтрофилов человека.

Заявители установили, что агонисты GPR84 (MCFA, такие как деканоат натрия, 3,3'-дииндолилметан и эмбелин) вызывают хемотаксис нейтрофилов и что антагонисты GPR84 могут блокировать индуцированный агонистами GPR84 хемотаксис, но не могут блокировать хемотаксис, индуцированный IL8, что указывает на то, что сопряженный с G-белком рецептор 84 (GPR84) является существенно важным участником процесса накопления нейтрофилов.

Поэтому эффект агонистов или антагонистов GPR84 может быть проанализирован в тесте миграции нейтрофилов. В методе анализа миграции нейтрофилов свежевыделенные из числа лейкоцитарных пленок людей-добровольцев нейтрофилы обрабатывают соединением в течение 30 мин. Впоследствии нейтрофилы переносят в верхние лунки проницаемой поддерживающей системы Corning HTS Transwell 96, нижние лунки которой заполнены раствором эмбелина в концентрации EC_{80} (концентрация, обеспечивающая 80% активности GPR84). После 1 ч инкубации миграция нейтрофилов в направлении эмбелина в нижней ячейке может быть количественно определена путем измерения содержания АТФ в нижних лунках с использованием системы анализа с детектированием люминесценции АТФ ATPlite (Perkin Elmer, кат. № 436110).

2.1.1. Выделение нейтрофилов из лейкоцитарных пленок человека.

Лейкоцитарную пленку человека разбавляют равным объемом ледяного DPBS. 20 мл разбавленной лейкоцитарной пленки аккуратно смешивают с 4 мл буфера ACD (140 mM лимонной кислоты, 200 mM цитрата натрия и 220 mM декстрозы). Затем к смеси добавляют 12 мл раствора 6% декстрана/0,9% NaCl (15 г декстрана T2000 и 2,25 г NaCl, растворенных в 250 мл H₂O) и аккуратно переворачивают образцы до 20 раз. Суммарный объем переносят в новый сосуд и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч для полного разделения двух фаз. Желтоватую надосадочную жидкость затем переносят в чистую пробирку для центрифугирования и центрифугируют в течение 12 мин при 1300 об/мин и 4°C. После центрифугирования надосадочную жидкость удаляют и оставшийся сгусток клеток быстро ресуспендируют в 12 мл ледяной H₂O для лизиса эритроцитов. После 20 с добавляют 4 мл ледяного 0,6 M KCl. Образцы осторожно перемешивают и центрифугируют в течение 6 мин при 1300 об/мин, 4°C. Надосадочную жидкость удаляют и процедуру лизиса эритроцитов повторяют еще один раз. В последующем сгу-

сток клеток ресуспендируют в 4 мл DPBS и наслаивают на 5 мл Lymphoprep (Nycomed Pharma, кат. № 1114545) в 15-мл пробирке для центрифугирования. После центрифугирования в течение 12 мин при 1300 об/мин, 4°C, надосадочную жидкость удаляют и сток клеток, содержащий нейтрофилы, ресуспендируют в 25 мл буфера для хемотаксиса (среда RPMI 1640 с добавлением 10 мМ Нерес, свежеприготовленная для каждого эксперимента).

2.1.2. Анализ миграции.

Приготавливают суспензию клеток в концентрации $8,9 \times 10^6$ клеток/мл. 20 мкл раствора соединения в буфере для хемотаксиса добавляют к 180 мкл клеточной суспензии. Смесь инкубируют при 37°C в течение 30 мин с промежуточным ресуспендированием клеток после 15 мин. После этого 70 мкл клеточной суспензии переносят в верхний отсек проницаемой поддерживающей системы Corning HTS Transwell 96 с поликарбонатной мембраной с размерами пор 5,0 мкм (Corning, кат. № 3387). Лунку-сборник системы Transwell заполняют 200 мкл буфера для хемотаксиса, содержащего соединение и хемотаксическое средство (эмбелин). После инкубации при 37°C в 5% CO₂ в течение 1 ч верхний планшет системы Transwell удаляют и клеточную суспензию в планшете-сборнике переносят в 96-луночный планшет с V-образным дном. К планшету-сборнику добавляют 50 мкл DPBS для предотвращения высыхания оставшихся клеток. Планшет с V-образным дном центрифугируют в течение 6 мин при 1500 об/мин. Надосадочную жидкость удаляют и клетки ресуспендируют в 50 мкл DPBS. Клетки затем переносят обратно в планшет-сборник системы Transwell. После этого к клеткам добавляют 100 мкл раствора ATPlite (Perkin Elmer, кат. № 436110). Планшет инкубируют в течение 10 мин в темноте при встряхивании. Затем 170 мкл клеточного лизата переносят в белый 96-луночный планшет и измеряют люминесценцию. Детектированный люминесцентный сигнал считают линейно связанным с количеством клеток, мигрировавших из верхней лунки в лунку-сборник.

Таблица V
Ингибирование миграции нейтрофилов
человека

Соед. №	Нейтрофилы		
4	***	80	****
7	***	83	****
8	***	85	****
9	****	89	****
16	***	90	****
17	****	92	****
19	****	98	****
20	****	107	****
22	****	109	****
23	***	111	****
30	****	112	****
34	****	114	****
35	***	115	****
36	***	116	****
41	****	121	***
42	***	122	****
52	****	123	****
56	***	126	****
60	****	133	****
62	****	139	****
63	****	140	****
68	****	147	****
69	****	149	****
72	****	150	****
77	****	158	****
159	****	169	****
160	***	170	****
161	****	171	****
168	****	174	****

* >1001 нМ;

** 501-1000 нМ;

*** 101-500 нМ;

**** 0,01-100 нМ;

2.2. Анализ миграции нейтрофилов крыс.

Заявители установили, что агонисты GPR84 (MCFA, такие как деканоат натрия, 3,3'-дииндолилметан и эмбелин) вызывают хемотаксис нейтрофилов и что антагонисты GPR84 могут блокировать индуцированный агонистами GPR84 хемотаксис, но не могут блокировать хемотаксис, индуцированный IL8, что указывает на то, что сопряженный с G-белком рецептор 84 (GPR84) является важным участником процесса накопления нейтрофилов.

Поэтому эффект агонистов или антагонистов GPR84 может быть проанализирован в тесте миграции нейтрофилов. В методе анализа миграции нейтрофилов крысы нейтрофилы, свежeweделенные из крыс после внутривенной инъекции гликогена (0,1% мас./об.), обрабатывают соединением в течение

30 мин. Затем нейтрофилы переносят в верхние лунки проницаемой поддерживающей системы Corning HTS Transwell 96, нижние лунки которой заполнены раствором эмбелина в концентрации ЕС₈₀ (концентрация, обеспечивающая 80% активности GPR84). После 1 ч инкубации миграция нейтрофилов в направлении эмбелина в нижней ячейке может быть количественно определена путем измерения содержания АТФ в нижних лунках с использованием системы анализа Cell Titer Glow Substrate (Promega, кат. № G755B).

2.2.1. Выделение нейтрофилов крыс.

Спустя 24 ч после внутрибрюшинной инъекции гликогена (0,1% мас./об.) клетки извлекают путем перитонеального лаважа 25 мл HBSS, затем центрифугируют в течение 12 мин при 1300 об/мин и 4°C. После центрифугирования надосадочную жидкость удаляют и быстро ресуспендируют оставшийся сгусток клеток в 12 мл ледяной H₂O для лизиса эритроцитов. Спустя 20 с добавляют 4 мл ледяного 0,6 М KCl. Образцы осторожно перемешивают и центрифугируют в течение 6 мин при 1300 об/мин, 4°C. Надосадочную жидкость удаляют и сгусток клеток ресуспендируют в 4 мл DPBS и наслаивают на 5 мл Lymphoprep (Axis Shield, кат. № 1114544) в 15-мл пробирке для центрифугирования. После центрифугирования в течение 30 мин при 1500 об/мин, 4°C, надосадочную жидкость удаляют и сгусток клеток, содержащий нейтрофилы, ресуспендируют в 5 мл буфера для хемотаксиса (среда RPMI 1640 с добавлением 10 мМ Hepes, свежеприготовленная для каждого эксперимента).

2.2.2. Анализ миграции.

Приготавливают суспензию клеток в концентрации $8,9 \times 10^6$ клеток/мл. 10 мкл раствора соединения в буфере для хемотаксиса добавляют к 90 мкл клеточной суспензии. Смесь инкубируют при 37°C в течение 30 мин с промежуточным ресуспендированием клеток после 15 мин. После этого 75 мкл клеточной суспензии переносят в верхний отсек проницаемой поддерживающей системы Corning HTS Transwell 96 с поликарбонатной мембраной с размерами пор 5,0 мкм (Corning, кат. № 3387). Лунку-сборник системы Transwell заполняют 200 мкл буфера для хемотаксиса, содержащего соединение и хемотаксическое средство (эмбелин). После инкубации при 37°C в 5% CO₂ в течение 1 ч верхний планшет системы Transwell удаляют и 70 мкл Cell Titer Glow Substrate (Promega, кат. № G755B) добавляют к планшету-сборнику. Планшет-сборник инкубируют в течение 10 мин в темноте при встряхивании. Затем 180 мкл клеточного лизата переносят в белый 96-луночный планшет и измеряют люминесценцию. Детектированный люминесцентный сигнал считают линейно связанным с количеством клеток, мигрировавших из верхней лунки в лунку-сборник.

3. ADME, PK и модели безопасности.

3.1. Растворимость в воде.

Начиная от 10 мМ маточного раствора в ДМСО, приготавливают последовательное разбавление соединения в ДМСО. Серию разбавлений переносят в 96-луночный планшет с плоским дном NUNC Maxisorb и добавляют 0,1 М фосфатного буфера, pH 7,4, или 0,1 М цитратного буфера pH 3,0 при комнатной температуре.

Конечные концентрации находятся в диапазоне от 18,75 до 300 мкМ при 5 равных шагах разведения. Конечная концентрация ДМСО не превышает 3%.

К угловым лункам каждого 96-луночного планшета добавляют 200 мкМ пирена, который выступает в качестве референтной точки для калибровки Z-оси в микроскопе.

Аналитические планшеты герметизируют и инкубируют в течение 1 ч при 37°C при встряхивании на 230 об/мин. Планшеты затем сканируют с помощью микроскопа с источником белого света, получая индивидуальные изображения преципитата для каждой концентрации. Преципитат анализируют и конвертируют в численное значение с помощью специально разработанного программного средства. Первая концентрация, при которой соединение полностью растворяется, представляет собой заявляемую концентрацию, тем не менее, истинная концентрация располагается где-то между указанной концентрацией и концентрацией на один шаг разведения выше.

Значения растворимости указаны в мкМ и в мкг/мл.

3.2. Термодинамическая растворимость.

В 2-мл стеклянных флаконах при комнатной температуре приготавливают два отдельных раствора соединения в концентрации 2 мг/мл в 0,1 М фосфатном буфере, pH 7,4, или 0,1 М цитратном буфере pH 3,0.

После добавления якоря магнитной мешалки образцы перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч.

После 24 ч флаконы центрифугируют в течение 10 мин при 1400 об/мин. Затем надосадочную жидкость образца переносят в планшет MultiscreenR Solubility Plate (Millipore, MSSLBPC50) и фильтруют (10-12" Hg) с помощью вакуумного коллектора в чистый полипропиленовый 96-луночный планшет Greiner с V-образным дном. Для каждого образца проводят два разбавления в ДМСО (10- и 100-кратное). Другие разбавления могут проводить в случае, если полученная площадь пика не находится в пределах стандартной кривой.

Для приготовления 200 мкг/мл рабочего маточного раствора используют 10 мМ маточный раствор ДМСО, приготовленный из сухого вещества. Стандартную кривую для соединения приготавливают в

ДМСО, начиная с 200 мкг/мл рабочего маточного раствора. Приготавливают восемь концентраций и два образца для контроля качества (QC) в 2-мл пробирках. Первые три концентрации (50, 35 и 15 мкг/мл) и первый образец QC (20 мкг/мл) приготавливают из 200 мкг/мл рабочего маточного раствора. Четвертую концентрацию (5 мкг/мл) приготавливают из раствора 50 мкг/мл и пятую концентрацию (1 мкг/мл) - из раствора 15 мкг/мл. Последние три концентрации (0,2, 0,1 и 0,05 мкг/мл) приготавливают из раствора 1 мкг/мл. Второй образец QC (0,5 мкг/мл) приготавливают из первого образца QC.

На каждом этапе серии разбавлений часть объема образцов для контроля качества и разведений образца переносят в 96-луночный планшет Deerwell. Образцы вводят в систему LC-MS/MS (API2000, производства Applied Biosystems).

Образцы анализируют с помощью LC-MS/MS при скорости потока 0,5 мл/мин. Растворитель А представляет собой 0,1% муравьиной кислоты в воде, а растворитель В - 0,1% муравьиной кислоты в метаноле. Образец пропускают при распылении положительными ионами через колонку Pursuit 5 C18 2,0 мм (Varian). Градиент растворителя имеет суммарное время прогона 1,4 мин и имеет диапазон значений от 10 до 100% В.

Образцы для определения термодинамической растворимости анализируют с помощью программного обеспечения QuanLynx. Для стандартной кривой при анализе может использоваться линейная или квадратическая кривая. Образцы стандартной кривой с отклонением более 15% исключают; наименьшие концентрации кривой могут варьироваться до 20%. Для получения растворимости соединения строится график площади пиков образцов относительно стандартной кривой.

Значения растворимости указаны в мкМ или в мкг/мл.

3.3. Устойчивость к действию микросом.

10 мМ маточный раствор соединения в ДМСО разбавляют в 1668 раз 105 мМ фосфатным буфером, pH 7,4. 50 мкл данного разведения соединения переносят в два 96-луночных аналитических планшета: один - для временной точки 0 мин (планшет T0) и один - для временной точки 30 мин (планшет T30) и предварительно нагревают при 37°C.

К эталонному образцу в нулевой момент времени (планшет T0) добавляют 100 мкл MeOH (1:1) на лунку. Затем в каждый аналитический планшет (T0 и T30 мин) добавляют 50 мкл смеси микросом.

Конечные концентрации в реакционном растворе равны: 3 мкМ соединения, 0,5 мг/мл микросом, 0,4 Ед/мл GPDH, 3,3 мМ MgCl₂, 3,3 мМ глюкоза-6-фосфата и 1,3 мМ NADP⁺.

Планшет T30 инкубируют при 37°C, 300 об/мин и после 30 мин реакцию останавливают с помощью MeOH (1:1). Образцы перемешивают, центрифугируют и надосадочную жидкость отбирают для анализа на LC-MS/MS (API2000, производства Applied Biosystems).

Образцы анализируют с помощью LC-MS/MS при скорости потока 0,5 мл/мин. Растворитель А представляет собой 0,1% муравьиной кислоты в воде, а растворитель В - 0,1% муравьиной кислоты в метаноле. Образец пропускают при распылении положительными ионами через колонку Pursuit 5 C18 2,0 мм (Varian). Градиент растворителя имеет суммарное время прогона 1,4 мин и имеет диапазон значений от 10 до 100% В. Площадь пика исходного соединения в момент времени 0 считают за 100% оставшегося соединения. Процент, остающийся через 30 мин инкубации, рассчитывают из момента времени 0. Также исследуют растворимость соединения в конечной тестируемой концентрации в буфере с помощью микроскопа и указывают результаты.

3.4. Устойчивость к действию гепатоцитов.

Тестируемые соединения (исходная концентрация 1 мкМ, n=2) инкубируют в среде Уильямса Е, содержащей 4 мМ L-глутамин и 2 мМ сульфата магния, с объединенными замороженными гепатоцитами (Celsis International) в суспензии с плотностью клеток 0,25-0,5 млн жизнеспособных клеток/мл. Инкубацию проводят при 37°C в водяной бане со встряхиванием и 100 мкл образцов отбирают из инкубируемых растворов через 0, 10, 20, 45 и 90 мин, реакции останавливают путем добавления 100 мкл ацетонитрила, содержащего карбамазепин в качестве аналитического внутреннего стандарта. Образцы центрифугируют и надосадочные фракции анализируют с помощью LC-MS/MS. Показания прибора (т.е. высоту пиков) привязывают к образцам в нулевой момент времени (принимаемым за 100%) с целью определения процента оставшегося соединения. Логарифмические (Ln) графики % оставшегося соединения для каждого соединения используют для определения периода полураспада при инкубации с гепатоцитами. Значения периодов полураспада рассчитывают из зависимости: $T_{1/2}(\text{мин}) = -0,693/\lambda$, где λ представляет собой наклон кривой натурального логарифма концентрации от времени. Стандартные соединения тестостерон, мидазолам и 4-метилумбеллиферон включены в дизайн анализа.

3.5. Связывание с белками плазмы (равновесный диализ).

10 мМ маточный раствор соединения в ДМСО разбавляют ДМСО в 10 раз. Указанный раствор дополнительно разбавляют свежеразогретой плазмой человека, крысы, мыши или собаки (BioReclamation INC) до конечной концентрации 5 мкМ и конечной концентрации ДМСО 0,5%.

Подготавливают планшет Pierce Red Device со вставками (ThermoScientific) и заполняют буферную камеру 450 мкл PBS, а камеру для плазмы - 300 мкл плазмы с добавлением соединения. Планшет инкубируют в течение 4 ч при 37°C при встряхивании на 100 об/мин. После инкубации по 120 мкл из обеих камер переносят к 480 мкл метанола в 96-луночном полипропиленовом планшете с круглым дном и глю-

боками лунками (Nunc), и герметизируют крышкой из алюминиевой пленки. Образцы смешивают и сразу центрифугируют в течение 30 мин на 1400 gcf при 4°C и надосадочную жидкость переносят в 96-луночный полипропиленовый планшет с V-образным дном (Greiner, 651201) для анализа на LC-MS/MS (API2000 производства Applied Biosystems).

Образцы анализируют с помощью LC-MS/MS при скорости потока 0,5 мл/мин. Растворитель А представляет собой 0,1% муравьиной кислоты в воде, а растворитель В - 0,1% муравьиной кислоты в метаноле. Образец пропускают при распылении положительными ионами через колонку Pursuit 5 C18 2,0 мм (Varian). Градиент растворителя имеет суммарное время прогона 1,4 мин и имеет диапазон значений от 10 до 100% В.

Площадь пика соединения в буферной камере и в камере для плазмы считают за 100% соединения. Процент связанного с плазмой соединения рассчитывают из указанных результатов и указывают как процент соединения, связанного с плазмой.

Растворимость соединения в конечной тестируемой концентрации в PBS исследуют с помощью микроскопа для указания того, наблюдается ли выпадение осадка или нет.

3.6. Проницаемость клеток Сасо-2.

Двухнаправленный анализ на Сасо-2 проводят, как описано ниже. Клетки линии Сасо-2 получают из Европейской коллекции клеточных культур (ECACC, кат. № 86010202) и используют после выращивания клеток в течение 21 суток в 24-луночных планшетах Transwell (Corning, площадь для роста клеток: 0,33 см², размер пор мембраны: 0,4 мкм, диаметр мембраны: 6,5 мм).

Клетки высевают в количестве 2×10⁵ клеток/лунку в пластинчатой среде, состоящей из DMEM+GlutaMAX™-I+1% NEAA+10% FBS (FetalClone II)+1% пенициллина/стрептомицина. Среду меняют каждые 2-3 суток.

Тестируемое и эталонное соединения (пропранолол и родамин 123 или винбластин, все приобретенные у Sigma) приготавливают в сбалансированном солевом растворе Хенкса, содержащем 25 мМ Непес (pH 7,4), и добавляют либо к вершинной (125 мкл), либо к базолатеральной (600 мкл) камерам комплекта планшета Transwell в концентрации 10 мкМ с конечной концентрацией ДМСО 0,25%.

50 мкМ Lucifer Yellow (Sigma) добавляют к буферу-донору во все лунки с целью оценки целостности клеточных слоев путем мониторинга проникновения Lucifer Yellow. Поскольку Lucifer Yellow (LY) не может свободно проникать через липофильные барьеры, высокий уровень транспорта LY указывает на низкую степень целостности клеточного слоя.

После 1 ч инкубации при 37°C при встряхивании на орбитальном встряхивателе на 150 об/мин 70-мкл аликвоты отбирают как из вершинной (А), так и из нижней (В) камер и добавляют к 100 мкл раствора ацетонитрил:вода 50:50, содержащего аналитический внутренний стандарт (0,5 мкМ карбамазепина) в 96-луночном планшете.

Lucifer yellow измеряют с помощью Spectramax Gemini XS (возбуждение 426 нм и испускание 538 нм) в чистом 96-луночном планшете, содержащем 150 мкл жидкости из базолатеральной и вершинной сторон.

Концентрации соединения в образцах измеряют путем высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектропии (LC-MS/MS).

Значения кажущейся проницаемости (P_{app}) рассчитывают из зависимости:

$$P_{app} = \frac{[\text{соединение}]_{\text{акцептор}} - [\text{соединение}]_{\text{донор}}}{T_{inc} \times V_{\text{донора}} / \text{площадь поверхности} \times 60 \times 10^{-6} \text{ см/с}}$$

где V = объем камеры;

T_{inc} = время инкубации;

площадь поверхности = 0,33 см².

Соотношения истечения - показатель активного истечения с вершинной поверхности клетки - рассчитывают с использованием соотношения P_{app}B>A/P_{app}A>B.

Используют следующие критерии приемлемости метода анализа:

Пропаинол: значение P_{app} (A>B) ≥ 20 (×10⁻⁶ см/с).

Родамин 123 или винбластин: значение P_{app} (A>B) < 5 (×10⁻⁶ см/с) с соотношением истечения ≥ 5.

Проницаемость Lucifer yellow: ≤ 100 нм/с.

3.7. Потенциал удлинения интервала QT.

Потенциал удлинения интервала QT оценивают с помощью анализа локальной фиксации потенциала hERG вручную.

3.7.1. Классическая цельноклеточная локальная фиксация потенциала.

Записи цельноклеточной локальной фиксации потенциала проводят с использованием усилителя EPC10, управляемого программным обеспечением Pulse v8.77 (НЕКА). Последовательное сопротивление обычно ниже 10 МОм и компенсируется более чем на 60%, из записей не вычитаются утечки. Электроды произведены из стекла для пипеток GC150TF (Harvard).

Внешний обмывочный раствор содержит: 135 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 5 мМ глюкозы, 10 мМ Непес, pH 7,4.

Внутренний раствор пэтч-пипетки содержит: 100 мМ глюконата калия, 20 мМ KCl, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 5 мМ Na₂ATP, 2 мМ глутатиона, 11 мМ EGTA, 10 мМ Hepes, pH 7,2.

Лекарственные средства вводятся с использованием системы быстрой перфузии Biologic MEV-9/EVH-9.

Все записи проводят на клетках линии HEK 293, стабильно экспрессирующих каналы hERG. Клетки выращивают на 12-мм круглых покровных стеклах (German glass, Bellco), закрепленных в камере записи с использованием двух платиновых стержней (Goodfellow).

Ток через hERG вызывают с использованием активирующего импульса до 0 мВ в течение 1000 мс с последующим импульсом следового тока до -50 мВ в течение 2000 мс, удерживающий потенциал равен -80 мВ. Импульсы подаются каждые 20 с, и все эксперименты проводят при комнатной температуре.

3.7.2. Анализ данных.

Значения IC₅₀ рассчитывают для каждого тестируемого соединения. Рассчитывается кратность изменения между IC₅₀ при локальной фиксации потенциала hERG вручную и IC₅₀ в несвязанных условиях при анализе цельной крови.

Для кривых концентрация-эффект измеряется пиковая амплитуда следового тока во время изменения напряжения до -50 мВ. Подбор аппроксимирующей кривой для данных концентрация-эффект проводят с использованием уравнения:

$$y=a+[(b-a)/(1+10^{((\log c-x)d)}].$$

где a представляет собой минимальный отклик;

b представляет собой максимальный отклик и

d представляет собой наклон Хилла.

Указанное уравнение можно использовать для расчета как IC₅₀ (где y=50 и c представляет собой значение IC₅₀) и IC₂₀ (где y=20 и c представляет собой значение IC₂₀). Для подбора всех аппроксимирующих кривых используют программное обеспечение GraphPad® Prism® (Graphpad® Software Inc.). Разница в 100 раз или более указывает на низкий потенциал удлинения интервала QT.

3.8. Исследование фармакокинетики.

3.8.1. Исследование фармакокинетики при однократном введении на крысах.

Соединения включают в состав смесей PEG400/физиологический раствор для внутривенного введения и в состав PEG400/0,5% метилцеллюлозы (10/90 об./об.) для перорального введения. Тестируемые соединения вводятся перорально в виде однократного принудительного введения через желудочный зонд в дозе 5-10 мг/кг и внутривенно - в виде однократной болюсной инъекции через хвостовую вену в дозе 1 мг/кг самцам крыс линии Sprague-Dawley. Каждая группа состоит из 3 крыс. Образцы крови отбирают через яремную вену с использованием канюлированных крыс либо через ретроорбитальный синус с применением гепарина лития в качестве антикоагулянта в моменты времени в следующем диапазоне: от 0,05 до 8 ч (внутривенное введение) и от 0,25 до 6 или 24 ч (пероральное введение). Образцы цельной крови центрифугируют на 5000 об/мин в течение 10 мин и полученные образцы плазмы хранят при -20°C до проведения анализа.

3.8.2. Исследование фармакокинетики при многократном введении на крысах.

Соединения включают в состав PEG400/0,5% метилцеллюлозы (10/90 об./об.) для перорального введения. Тестируемые соединения вводятся перорально в виде ежедневного принудительного введения через желудочный зонд в дозе 30 или 300 мг/кг самцам крыс линии Sprague-Dawley в течение 14 суток. Каждая группа состоит из 3 крыс. Образцы крови отбирают через хвостовую вену с применением гепарина лития в качестве антикоагулянта в следующие моменты времени на 1, 7 и 14 сутки: 0,25, 1, 4, 8 и 24 ч. Кроме того, на 2 сутки образцы крови отбирают через 0,25, 1 и 4 ч и на 4 и 11 сутки через 0,25 ч. Образцы цельной крови центрифугируют на 5000 об/мин в течение 10 мин и полученные образцы плазмы хранят при -20°C до проведения анализа.

3.8.3. Количественное определение содержания соединений в плазме.

Концентрации каждого тестируемого соединения в плазме определяют с помощью метода LC-MS/MS, в котором масс-спектрометр функционирует в режиме электрораспыления положительными или отрицательными ионами.

3.8.4. Определение фармакокинетических параметров.

Фармакокинетические параметры рассчитывают с использованием WinNonlin® (Pharsight®, США).

3.9. Исследование 7-дневной токсичности на крысах.

Для оценки токсичности и токсикокинетики тестируемых соединений проводят исследование 7-дневной токсичности при пероральном введении на самцах крыс линии Sprague-Dawley, при ежедневных дозах 100, 300 и 1000 мг/кг/сутки, вводимых принудительно через желудочный зонд, при постоянном соотношении доза-объем 10 мл/кг/сутки.

Тестируемые соединения включают в состав PEG400/0,5% метилцеллюлозы (10/90 об./об.). Каждая группа включает 6 основных самцов крыс, так же как и 3 сателлитных животных для изучения токсикокинетики. Четвертой группе вводят только PEG400/0,5% метилцеллюлозы (10/90 об./об.) с той же частотой, объемом введения и тем же путем, и группа выступает в качестве контроля с введением среды.

Целью исследования является определение наименьшей дозы, которая не приводит к определяемым побочным эффектам (уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов - NOAEL).

3.10. Ингибирование цитохрома P450.

Обратимое ингибирование CYP и зависящее от времени ингибирование CYP3A4 определяют в микросомах печени человека и специфических маркерных субстратах.

3.10.1. Ингибирование P450 в микросомах печени человека, обратимое ингибирование.

Потенциал ингибирования тестируемого соединения оценивают для изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 цитохрома P450 человека.

10 mM маточный раствор тестируемого соединения приготавливают в ДМСО, последовательно разбавляют в Tris-буфере (100 mM pH 7,4) и добавляют к микросомам печени (Xenotech LLC) и NADPH при 37°C в водяной бане со встряхиванием. Для проведения реакции получают семь различных концентраций тестируемых соединений (от 0,05 до 100 мкМ), при концентрации ДМСО 1% и 1 mM NADPH.

Через 15 или 30 мин реакции останавливают путем добавления 100 мкл ацетонитрила, содержащего карбамазепин в качестве аналитического внутреннего стандарта. Образцы центрифугируют, и надосадочные фракции анализируют с помощью LC-MS/MS. Для каждой изоформы показания прибора (высоту пиков) привязывают к таковым для контроля в виде ДМСО (принимаемого за 100%) с целью определения процента снижения метаболизма маркера, с использованием мидазолама и тестостерона в качестве маркерных субстратов. Строят графики процента ингибирования метаболизма маркера и Log [концентрация тестируемого соединения] с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. Данные аппроксимируются сигмоидальной моделью дозозависимого эффекта с целью определения IC₅₀.

Ингибирование CYP3A4 с использованием нифедипина и аторвастатина в качестве маркерного субстрата проводят следующим образом.

1,67 mM маточный раствор тестируемого соединения приготавливают в метаноле, последовательно разбавляют 1:3 в 50 mM буфера из фосфата калия, pH 7,4, и добавляют к микросомам печени человека (BD Gentest) и маркерному субстрату. При проведении реакции используют семь различных концентраций тестируемых соединений (от 0,045 до 33,3 мкМ), концентрацию метанола 2%, 0,1 мг/мл микросом, 10 мкМ аторвастатина или 5 мкМ нифедипина. После предварительного нагревания в течение 5 мин при 37°C, реакцию инициировали добавлением смеси кофакторов (7,65 мг/мл глюкоза-6-фосфата, 1,7 мг/мл NADP, 6 Ед/мл глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы).

Через 5 мин (нифедипин) или 10 мин (аторвастатин) нагревания при 37°C реакцию (50 мкл) останавливают 150 мкл раствора ацетонитрил:метанол (2:1) с внутренним стандартом (варфарин). Образцы центрифугируют и надосадочные фракции анализируют с помощью LC-MS/MS. Показания прибора (соотношение площадей пиков тестируемого соединения/внутреннего стандарта) привязывают к таковым для контролей в виде растворителя (принимаемых за 100%) с целью определения процента снижения метаболизма маркера. Строят графики активности контроля от концентрации и аппроксимируют с использованием программного обеспечения Graphpad Prism для получения значений IC₅₀.

3.10.2. Ингибирование CYP3A4 в микросомах печени человека, зависимое от времени.

Зависимый от времени потенциал ингибирования тестируемого соединения оценивают для изофермента 3A4 цитохрома P450 человека. Соединение предварительно инкубируют с микросомами печени человека до добавления маркерных субстратов. Результат сравнивают с условиями, при которых соединение не подвергают предварительной инкубации с микросомами печени человека, для наблюдения, присутствует ли сдвиг в значении IC₅₀, указывающий на зависимое от времени ингибирование.

10 mM маточный раствор тестируемого соединения приготавливают в ДМСО и разбавляют 1:20 Tris-буфером (100 mM, pH 7,4) и дополнительно последовательно разбавляют Tris-буфером/5% ДМСО.

Кофактор, NADPH, и каждое разведение тестируемого соединения смешивают в двух отдельных планшетах для предварительной инкубации в течение 0 и 30 мин. Микросомы печени человека (Xenotech LLC) добавляют только в планшет "30-минутная предварительная инкубация" и оба планшета затем инкубируют в течение 30 мин при 37°C в водной бане со встряхиванием. После предварительной инкубации микросомы добавляют к планшету "0-минутная предварительная инкубация" и подходящие маркерные субстраты (в 0,5% ДМСО) добавляют к обоим планшетам. Планшеты затем помещают обратно в водяную баню для дополнительной инкубации.

Всего оценивают шесть различных концентраций тестируемого соединения (от 1,6 до 50 мкМ). Реакции останавливают 100 мкл ацетонитрила, содержащего карбамазепин в качестве аналитического внутреннего стандарта. Образцы центрифугируют и надосадочные фракции анализируют с помощью LC-MS/MS. Для каждой изоформы показания прибора (соотношение высоты пика с внутренним стандартом) привязывают к таковым для контролей в виде ДМСО (принимаемым за 100%) с целью определения процента снижения метаболизма маркера. Строят графики процента ингибирования метаболизма маркера и Log [концентрация тестируемого соединения] с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. Данные аппроксимируют сигмоидальной моделью дозозависимого эффекта с целью определения IC₅₀.

4. Исследования in vivo.

Активность соединений по настоящему изобретению in vivo может быть продемонстрирована на следующих моделях эффективности лечения воспаления in vivo.

4.1. Воспалительная болезнь кишечника (мыши).

Модель хронического индуцированного DSS воспалительного заболевания кишечника (IBD) на мышцах представляет собой хорошо валидированную модель болезни для воспалительного заболевания кишечника (Wirtz S. et al., 2007, Nature Protocols, 2, 541-546; Sina C. et al., 2009, J. Immunol. 183, 7514-7522).

Для того чтобы вызвать хронический колит, самкам мышей линии BALB/c обеспечивают рацион с 4% декстраном сульфата натрия (DSS), растворенным в питьевой воде, в течение 4 суток, с последующим рационом с обычной питьевой водой в течение 3 суток. Указанный цикл повторяют три раза. Указанный протокол позволяет вызвать сильный колит без высоких показателей смертности. Животных разделяют на несколько групп:

- a) интактные (вода; только введение среды, n=10);
- b) заболевшие (DSS; только введение среды, n=10);
- c) сульфасалазин, применяемый в качестве эталона (DSS; 20 мг/кг/сутки, перорально, n=10); и
- d) тестируемое соединение (DSS; 1, 3, 10, 30 мг/кг/сутки, перорально, n=10).

Клинические параметры измеряют каждые вторые сутки. Индекс активности болезни (DAI) представляет собой композитную оценку, комбинирующую индивидуальный балл потери массы тела, консистенцию стула и кровотечение из прямой кишки. Мышей умерщвляют на 20 сутки эксперимента в соответствии с протоколом, введенным Sina et al. (2009). Во время умерщвления полностью удаляют толстую кишку и промывают ее стерильным PBS. Сегменты дистальных отделов толстой кишки иссекают для гистологического анализа, экспрессии гена и измерения содержания белка.

4.2. Коллаген-индуцированный артрит (мыши).

Модель коллаген-индуцированного артрита (CIA) на мышцах представляет собой золотой стандарт модели ревматоидного артрита (Brand, et al., 2007, Nature Protocols, 2, 1269-1275, Lin et al., 2007, Br. J. Pharmacol. 1, 829-831). Самцам мышей DBA1/J вводят раствор коллагена II (полный адъювант Фрейнда). Иммунную реакцию стимулируют второй инъекцией (неполный адъювант Фрейнда) спустя 21 сутки. На 31 сутки артрит оценивают по балльной шкале в соответствии с методом Khachigian et al. (Khachigian et al., 2006, Nature Protocols, 1, 2512-2516) и животных рандомизируют для достижения среднего клинического балла 2 на группу. Животных разделяют на несколько групп: интактные (без лечения, n=5), заболевшие (только введение среды, n=10), Enbrel® в качестве эталона (10 мг/кг, 3 раза в неделю, внутривенно, n=10) и тестируемое соединение (3, 10 или 30 мг/кг/сутки, перорально, n=10). Терапевтическое введение продолжается с 31 по 46 сутки, и артрит каждый день оценивают по балльной шкале. Мышей умерщвляют на 46 сутки, получают рентгенограммы задних лап каждого животного в отдельности и степень тяжести эрозии кости классифицируют по радиологической шкале Ларсена (Salvemini et al., 2001, Arthritis Rheum, 44, 2909-2921).

4.3. Модель табачного дыма (мыши).

Ежедневная экспозиция самок инбредных мышей линии C57BL/6J табачному дыму (TS) в течение 11 суток подряд приводит к легочному воспалению, на что указывает увеличение общего числа клеток, обнаруживаемых при бронхоальвеолярном лаваже (BAL) через 24 ч после последней экспозиции, по сравнению с группой, подвергавшейся аналогичной экспозиции воздухом. Время экспозиции TS увеличивают с первоначальных 25 мин в начале исследования (1 сутки) до максимума в 45 мин на 3 сутки и до 11 суток. Животных разделяют на несколько групп: интактные (без лечения, n=5), заболевшие (только введение среды, n=10), рофлумиласт в качестве эталона (5 мг/кг/сутки, перорально, n=10) и тестируемое соединение (10 или 30 мг/кг/дважды в сутки, перорально, n=10). После окончания 11 суток подсчитывают число макрофагов, эпителиальных клеток, нейтрофилов и лимфоцитов в BAL. BAL дополнительно анализируют на экспрессию гена и содержание белка. Легочную ткань иссекают для гистологического анализа, экспрессии гена и измерения содержания белка.

Специалистам в данной области техники следует понимать, что предшествующие описания являются типовыми и пояснительными по природе и предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и его предпочтительных вариантов осуществления. Посредством проведения стандартных экспериментальных работ специалист сможет определить очевидные модификации и различные варианты, которые могут быть осуществлены без выхода за рамки сущности настоящего изобретения. Все такие модификации, подпадающие под объем прилагаемой формулы изобретения, подлежат к включению в формулу изобретения. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение определяется не представленным выше описанием, а последующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

Все публикации, включая, без ограничения, патенты и заявки на выдачу патентов, процитированные в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана как подлежащая включению в настоящий документ посредством ссылки.

Следует понимать, что факторы, такие как способность разных соединений к разному проникновению в клетку, могут вносить вклад в расхождения между активностью соединений в биохимических тестах *in vitro* и в тестах на клетках.

По меньшей мере, некоторые из химических названий соединения согласно настоящему изобретению, полученные и представленные в настоящем описании, могли быть присвоены автоматически посредством использования коммерчески доступного программного обеспечения для присвоения химического названия и не были независимо от этого верифицированы. Типичные программы, выполняющие эту функцию, включают в себя утилиту для присвоения имен Lexichem, продаваемую Open Eye Software, Inc., и утилиту Autonom Software, продаваемую MDL, Inc. В тех случаях, когда указанное химическое название и представленная структура различаются, представленная структура будет иметь преимущественную силу.

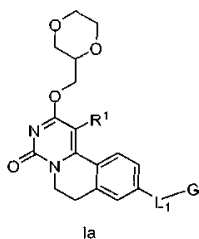
Химические структуры, представленные в настоящем документе, получали с использованием либо ChemDraw®, либо ISIS®/DRAW. Любая свободная валентность на атоме углерода, кислорода или азота в структурах, представленных в настоящем документе, указывает на наличие атома водорода. Если в структуре содержится хиральный центр, но конкретная стереохимия хирального центра не представлена, то указанной структурой охватываются оба энантиомера, ассоциированных с хиральной структурой.

Ссылочный материал

- Wittenberger et al., 2001 *J Mol Biol*, 307, 799-813
 Yousefi S et al., 2001 *J Leukoc Biol*, 69, 1045-52
 Wang et al., 2006 *The Journal of Biological Chemistry*, 281, 45, 34457-34464
 Venkataraman et al., 2005, *Immunology Letters*, 101, 144-153
 WO 2007/027661 A2
 Berry et al., 2010, *Nature*, 466, 973-979
 Bouchard et al., 2007, *Glia*, 55:790-800
 Bundgard, H., 1985 *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
 Part 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 2006 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition
 Young Kim et al., 2007 *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15, 2667-2679
 Le Pouls et al., 2003, *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 28, 25481-25489
 Brown et al., 2003, *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 13, 11312-11319
 Stoddart et al., 2008, *Pharmacological Reviews*, 60, 405-417
 Wirtz S. et al., 2007 *Nature Protocols* 2, 541-546
 Sina C. et al., 2009 *J. Immunol.* 183 7514-7522
 Brand, et al., 2007 *Nature Protocols* 2, 1269-1275
 Lin et al., 2007 *Br J Pharmacol* 1, 862-872
 Khachigian et al., 2006 *Nature Protocols* 1, 2512-2516
 Salvemini et al., 2001 *Arthritis Rheum* 44, 2909-2921
 Du Bois, 2010, *Nat Rev, Drug Discovery*, 9, 129
 Nagasaki et al., 2012, *FEBS Letters*, 586, 368-372

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia



где R^1 представляет собой H, Me или галоген;

L_1 отсутствует или представляет собой -O-, -S- или -NR^{4a}-;

G представляет собой R^2 , -W-L₂-R² или -W-L₃-R³;

W представляет собой C₁₋₄алкилен, C₂₋₄алкенилен, содержащий одну двойную связь, или C₂₋₄алкинилен, содержащий одну тройную связь;

L_2 отсутствует или представляет собой -O-;

R^2 представляет собой

H,

C₁₋₈алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из OH, галогена, CN, C₁₋₆алкокси, C₃₋₇циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, и фенила,

C₄₋₇циклоалкенил, содержащий одну двойную связь,

5-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий одну двойную связь и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

C₃₋₇циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими независимо выбранными R⁵ группами,

4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁵ группами,

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами, или

C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁶ группами;

L_3 представляет собой -NR^{4b}-;

R^3 представляет собой

C₁₋₄алкил, замещенный C₆₋₁₀арилом, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или 5-10-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенным одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами,

5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами, или

C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный одной или несколькими независимо выбранными R⁷ группами;

каждый R^{4a} и R^{4b} независимо выбирают из H, C₁₋₄алкила и C₃₋₇циклоалкила;

R⁵ представляет собой оксо или R⁶;

R⁶ представляет собой

OH,

галоген,

-NO₂,

C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и OH,

C₁₋₆алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и OH,

C₃₋₇циклоалкил,

-C(=O)OR⁸,

-C(=O)NR⁹R¹⁰,

-NHC(=O)-C₁₋₄алкил,

-CN,

фенил,

-O-фенил,

4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или

5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими независимо выбранными C₁₋₄алкилами, C₁₋₄алкокси, CN, галогенами и -C(=O)OR¹¹;

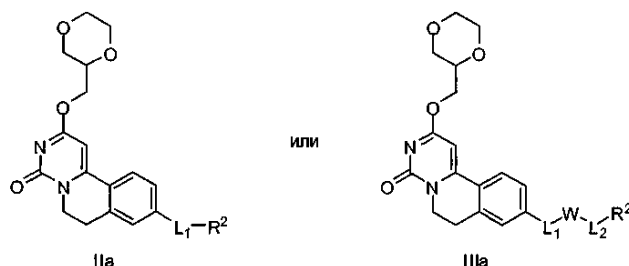
R⁷ представляет собой C₁₋₄алкил или галоген;

каждый из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо выбирают из H и C₁₋₄алкила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R¹ представляет собой H.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение соответствует формуле IIa или IIIa:



где значения L₁, W, L₂ и R² описаны в п.1.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где соединение соответствует формуле IIa и L₁ отсутствует.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где соединение соответствует формуле IIIa и L₁ отсутствует или представляет собой -O-; W представляет собой C₁₋₄алкилен или C₂₋₄алкенилен, содержащий одну двойную связь.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где соединение соответствует формуле IIIa и L₁ отсутствует; W представляет собой C₂₋₄алкенилен, содержащий одну тройную связь; значения L₂ и R² описаны в п.1.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.5 или 6, где L₂ отсутствует.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где соединение соответствует формуле IIIa, где L₁ и L₂ отсутствуют; W представляет собой -CH₂-CH₂-, -CH=CH- или -C≡C- и значение R² описано в п.1.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.3-8, где R² представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R⁶ группами.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.9, где R⁶ выбирают из OH, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного одним или тремя галогенами, C₁₋₆алкокси, -CN, C₃₋₇циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и фенила.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.3-8, где R² представляет собой C₁₋₈алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из OH, галогена, CN, C₁₋₆алкокси, C₃₋₇циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из S и O, 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, и фенила.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.3-8, где R² представляет собой C₃₋₇циклоалкил.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение выбирают из 9-аллилокси-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она, 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она, 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-4-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она, 2-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрила,

3-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрила,

4-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрила,

[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-илокси]ацетонитрила,

2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(оксазол-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(пиридин-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

9-(3,5-дихлорфенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-бензофуран-2-ил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]индол-1-карбоновой кислоты сложного трет-бутилового эфира,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индол-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(6-трифторметилпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метил-3Н-имидазол-4-илэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(5-трет-бутил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 5-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты метиламида,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пент-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-пиразин-2-илэтил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(5-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-индазол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 3-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензамида,
 5-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-2-фторбензамида,
 N-{3-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]фенил}ацетамида,
 9-циклопропилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1-гидроксициклопентилэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пиримидин-5-ил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклогекс-1-енил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(6-метилпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-2-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 5-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пент-4-иннитрила,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксифенилэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-3-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 4-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-N-метилбензамида,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксифенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2-хлорфенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1-метил-1Н-пиразол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-

а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-морфолин-4-илфенил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 3-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-4-фторбензамида,
 3-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]-5-фторбензамида,
 9-(3,3-диметилбут-1-инил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пиридин-4-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилизоксазол-5-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 5-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]пиридин-2-карбонитрила,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(6-этоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2,3-диметоксифенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-метилпиридин-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 3-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]изоникотинонитрила,
 9-(2,5-диметоксифенил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-5'-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-этоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 4-[2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]никотинонитрила,
 9-трет-бутоксиметил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(5-фенилоксазол-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(5-трет-бутилоксазол-2-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(5-циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(5-этил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(5-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

9-циклопентилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклогексилэтинил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-гекс-1-инил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-[3-(бензилметиламино)проп-1-инил]-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-5-метилгекс-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопропил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-фенилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(3-бензиламинопроп-1-инил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[(фуран-2-илметил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[1-(3-метилбутил)-1Н-пиразол-4-ил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(5-метилфуран-2-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксигекс-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(3,5-биметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-[2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрила,
 2-[2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-4-оксо-6,7-дигидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-9-ил]бензонитрила,
 9-(5-циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-этинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пиримидин-2-илэтинил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопентилоксиметил-2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпент-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопропилэтинил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилбут-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-имидазол-1-илпроп-1-инил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2-циклопропилэтил)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопентилоксиметил-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-пиридин-3-илпропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-аллилокси-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-аллилокси-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-{3-[(пиридин-3-илметил)амино]проп-1-инил}-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-пентил-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопропилэтинил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2-циклопропилэтил)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(оксетан-3-илоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метилоксетан-3-илметоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2,2-диметилбутиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-этилгексиламино)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-метоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-этоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопропилметокси-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-фторэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-метоксиэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-этоксиэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[3-(2-фторэтокси)проп-1-инил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2,2-диметилпропоксиметил)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклогексилоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопропилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(4,4-диметилпентилокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(3-циклопропилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклогексиламино-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-циклопентилметоксиметил-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-фениламинопропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,

- 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(циклогексилметиламино)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[(тетрагидропиран-4-илметил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-этил-3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-гидроксипентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(2,2-диметилпропокси)-2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-4-метилпентил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(тетрагидропиран-4-илметоксиметил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-([1,4]диоксан-2-илметокси)-9-метокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(оксетан-3-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 9-(3-циклопропилпропокси)-2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-гидрокси-тетрагидропиран-4-илэтинил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(3-метоксипропил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-[2-(1-гидроксициклопентил)этил]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-пропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она,
 2-((R)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(2-изопропоксиэтокси)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она и
 2-((S)-1-[1,4]диоксан-2-илметокси)-9-(4-метоксибутил)-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она.
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.
15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-13 для лечения или профилактики воспалительных состояний.
16. Способ лечения или профилактики воспалительных состояний, включающий введение профилактически или терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13.
17. Применение по п.15, где воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит, васкулит, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, идиопатический легочный фиброз, псориаз, болезнь Крона и/или язвенный колит.
18. Способ по п.16, где воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит, васкулит, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, идиопатический легочный фиброз, псориаз, болезнь Крона и/или язвенный колит.

