



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106074** (13) **C2**

(51) МПК (2014.01)

**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 471/14** (2006.01)**A61K 31/437** (2006.01)**A61K 31/4375** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 14398</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Фуре Паскаль (FR/CH), Калтхофф Франк Стефан (DE/AT), Мах Роберт (CA/CH), Раго Крістіан (CH), Штауффер Фредерік (CH)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>02.06.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.07.2014</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/184,141</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 03097641 (A2), 27.11.2003 WO 2005054238 (A1), 16.06.2005 WO 2006122806 (A2), 23.11.2006 WO 2008103636 (A1), 28.08.2008 WO 2009013305 (A1), 29.01.2009</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>04.06.2009</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.04.2012, Бюл.№ 7</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.07.2014, Бюл.№ 14</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/EP2010/057719, 02.06.2010</b>		

**(54) ПОХІДНІ 1Н-ІМІДАЗО[4,5-с]ХІНОЛІНОНУ****(57) Реферат:**

В заявці описані застосування похідних 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінону та їх солей для лікування захворювань, залежних від протеїн- та/або ліпідкінази, та для приготування фармацевтичних препаратів, призначених для лікування таких захворювань; похідні 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінону, призначені для застосування для лікування захворювань, залежних від протеїн- та/або ліпідкінази; спосіб лікування зазначених захворювань, що включає введення похідних 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінону теплокровній тварині, переважно людині; фармацевтичні препарати, що містять похідну 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінону, переважно призначені для лікування захворювання, залежного від протеїн- та/або ліпідкінази; нові похідні 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінону та спосіб одержання нових похідних 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінону.

UA 106074 C2



## Рівень техніки

Даний винахід відноситься до імідазохінолінонів, їх солей та проліків, способів їх одержання, до їх застосування для лікування захворювань, залежних від протеїн- або ліпідкінази, та переважно захворювань, залежних від фосфатидилінозит-3-кінази (PI3K), до їх застосування окремо або в комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним засобом та необов'язково в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, для приготування фармацевтичних препаратів, до застосування фармацевтичних препаратів для лікування захворювань, залежних від протеїн- або ліпідкінази, та переважно захворювань, залежних від кіназ PI3K, та до способу лікування зазначених захворювань, що включає введення імідазохінолінонів теплокровній тварині, переважно людині. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних препаратів, що містять імідазохінолінон, запропонований в даному винаході, окремо або в комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним засобом та необов'язково в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

## Короткий виклад суті винаходу

Надсімейство фосфатидилінозит-3-кіназ включає 4 різні зв'язані з PI3K ліпід- або протеїнкінази. Класи I, II та III включають ліпідкінази, які розрізняються по їх специфічності по відношенню до субстрату, а кінази класу IV PI3K, що також називаються зв'язаними з кіназою PI3 протеїнкіназами (PIKK) є протеїнкіназами. Клас I фосфатидилінозит-3-кіназ включає сімейство ліпідкіназ, які каталізують перенос фосфату в D-3'-положення інозитвмісних ліпідів з утворенням фосфоінозит-3-фосфату (PIP), фосфоінозит-3,4-дифосфату (PIP2) та фосфоінозит-3,4,5-трифосфату (PIP3), які, у свою чергу, діють як вторинні месенджери в каскадах передачі сигналів шляхом залучення білків, які містять гомологічні плекстрину FYVE, Phox та інші зв'язуючі фосфоліпіди домени, в різні передаючі сигнали комплекси, які часто є присутніми на плазматичній мембрані ((Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem 70:535 (2001); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001)). Серед PI3K, що належать до двох класів, які є підкласами класу 1, PI3K класу 1A являють собою гетеродимери, що складаються з каталітичної субодиниці p110 (ізоформи  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ), конститутивно асоційованої з регуляторною субодиницею, яка може являти собою p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  або p55 $\gamma$ . Підклас, що являє собою клас 1B, складається з одного представника сімейства, а саме, гетеродимеру, який включає каталітичну субодиницю p110 $\gamma$ , асоційовану з двома регуляторними субодиницями p101 або p84 (Fruman et al., Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005)). Модулярні домени субодиниць p85/55/50 включають домени, гомологічні Src (SH2), які зв'язують залишки фосфотирозину в контексті специфічної послідовності на активованому рецепторі та цитоплазматичних тирозинкіназах, що приводить до активації та локалізації PI3K класу 1A. PI3K класу 1B активуються безпосередньо зшитими з протеїном G рецепторами, з якими зв'язуються самі різні пептидні та непептидні ліганди (Stephens et al., Cell 89:105 (1997)); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001)). В результаті утворені фосфоліпідні продукти PI3K класу 1 зв'язують рецептори, розташовані вище в шляху передачі сигналу з розташованими нижче в шляху передачі сигналу клітинними елементами, що роблять вплив на проліферацію, виживання, хемотаксис, направлену міграцію клітин, рухливість, метаболізм, запальні та алергічні відповіді, транскрипцію та трансляцію (Cantley et al., Cell 64:281 (1991); Escobedo and Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl et al., Cell 69:413 (1992)).

У багатьох випадках PIP2 та PIP3 приводять до рекрутменту Akt, людського продукту, гомологічного вірусному онкогену v-Akt, на плазматичній мембрані, де він діє як вузлова точка для багатьох внутріклітинних шляхів передачі сигналів, важливих для росту та виживання (Fantl et al., Cell 69:413-423(1992); Bader et al., Nature Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, Nature Rev. Cancer 2:489 (2002)). Аберантна регуляція PI3K, яка часто підвищує виживання завдяки активації Akt, є одним з найбільш превалюючих явищ при раку у людини та, як встановлено, відбувається на декількох рівнях. У гена-супресора пухлин PTEN, який дефосфорилує фосфоінозитиди в 3'-положенні інозитного кільця та тому має здатність антагонізувати активність PI3K, у багатьох типах пухлин відсутня функціональна активність. У інших типах пухлин відбувається ампліфікація генів, кодуючих ізоформу p110 $\alpha$ , PIK3CA та Akt, та підвищений рівень експресії білкових продуктів цих генів був продемонстрований при деяких видах раку людини. Крім того, для деяких видів рака людини описані мутації та транс локації субодиниці p85 $\alpha$ , яка слугує для підвищуючої регуляції комплексу p85-p110. І, нарешті, встановлено, що соматичні міссенс-мутації PIK3CA, які активують шляхи подальшої передачі сигналу, достатньо часто зустрічаються при багатьох видах раку людини (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573 (2005)). Ці дані свідчать про те, що порушення регуляції фосфоінозит-3-кінази та компонентів, що знаходяться вище та нижче на цьому шляху передачі сигналу, є одним з

найбільш розповсюджених видів порушення регуляції, зв'язаних з раком та проліферативними захворюваннями людини (Parsons et al., Nature 436:792 (2005); Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005)).

Мішенню впливу рапаміцину у ссавців (mTOR) є представник класу IV PI3K. mTOR проводить збірку системи передачі сигналів, яка передає сигнали поживних речовин та різних інших стимулів для регуляції самих різних клітинних функцій, включаючи ріст, проліферацію, виживання, аутофагію, різні типи диференціації та метаболізму клітин. В клітинах ссавців білок mTOR існує у вигляді двох комплексів, що називаються mTORC1 та mTORC2. Комплекс mTORC1, який являє собою mTOR, зв'язаний з raptor, був об'єктом численних досліджень. mTORC1 об'єднує надходження поживних речовин та фактору росту та, у свою чергу, забезпечує регуляцію росту клітин переважно за допомогою регуляторів синтезу білку, таких як 4EBP1 або RPS6. Для активації mTORC1 необхідно надходження активних кіназ PI3K та Akt, що означає, що mTORC1 являє собою розташований у прямому напрямку ефектор шляху PI3K. Показано, що mTOR при зв'язуванні в комплекс mTOR 2 (mTORC2) забезпечує активацію Akt шляхом фосфорилування S473 (нумерація Akt 1) (Sarbasov et al., Science 307:7098 (2005)). Тому в даному випадку mTORC2 вважають розташований у зворотному напрямку активатором Akt. Примітно, що тому mTOR можна вважати важливим для розташованого у зворотному та прямому напрямку Akt. При сумісному розгляді mTOR можна вважати розташований в прямому напрямку ефектором та розташований у зворотному напрямку активатором Akt в залежності від його асоціації з комплексом mTORC1 та mTORC2 відповідно. Тому каталітичне інгібування mTOR може являти собою унікальний шлях введення дуже тривкого блоку на шляху PI3K-Akt шляхом використання розташованих у зворотному та прямому напрямку ефекторів. Синдроми з встановленим або можливим молекулярним зв'язком з порушенням регуляції активності кінази mTOR описані, наприклад, в публікаціях "K. Inoki et al.; Disregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease, Nature Genetics, vol 37, 19-24"; "D.M. Sabatini; mTOR and cancer: insights into a complex relationship, Nature Reviews, vol. 6, 729-734"; та "B.T. Hennessey et al.; Exploiting the PI3K/Akt pathway for cancer drug discovery, Nature Reviews, vol. 4, 988-1004" та є наступними:

- Відторгнення трансплантату органу або тканини, наприклад, при лікуванні реципієнтів трансплантатів, наприклад, серця, легенів, об'єднаних серця-легенів, печінки, нирок, підшлункової залози, шкіри або рогівки; реакція "трансплантат проти хазяїна", така як після трансплантації кісткового мозку;

- Рестеноз;
- Туберозний склероз;
- Лімфангіоміоматоз;
- Пігментозний ретиніт;
- Аутоімунні захворювання, включаючи енцефаломієліт, інсулінозалежний цукровий діабет, вовчак, дерматоміозит, артрит та ревматичні захворювання;

- Стійкий до стероїдів гострий лімфобластний лейкоз;
- Фіброзні захворювання, включаючи склеродермію, фіброз легенів, фіброз нирок, муковісцидоз;

- Легенева гіпертензія;
- Імуномодуляція;
- Розсіяний склероз;
- Синдром фон Хіппеля-Ліндау;
- Комплекс Карні;
- Сімейний аденоматозний поліпоз;
- Синдром юнацького поліпозу;
- Синдром Берта-Хогга-Дьюка;
- Сімейна гіпертрофічна кардіоміопатія;
- Синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта;

- Нейродегенеративні порушення, такі як хвороба Паркінсона, Гентінгтона, Альцгеймера та слабоумство, викликане мутаціями tau, спінально-церебелярна атаксія типу 3, бічний аміотрофічний склероз, викликаний мутаціями SOD1, неврональний цероїд-ліпофусциноз/хворобу Баттена (нейродегенеративне захворювання у дітей;

- Мокра та суха дегенерація жовтої плями;
- М'язова слабкість (атрофія, кахексія) та міопатії, такі як хвороби Данона;
- Бактеріальні та вірусні інфекції, включаючи M. tuberculosis, стрептокок групи А, вірус герпесу типу I, інфекція ВІЛ (вірус імунодефіциту людини);

- Нейрофіброматоз, включаючи нейрофіброматоз типу 1;
- Синдром Пейтца – Егерса

або також будь-які їх комбінації.

Сполуки, що мають інгібуючу активність по відношенню до mTORC1, виявились корисними для імуномодуляції та лікування проліферативних захворювань, таких як запущена нирковоклітинна карцинома або туберозний склероз (TSC), порушення, зв'язані з мутацією зародкової лінії.

Каталітичне інгібування активності кінази mTOR Ser/Thr або активності кіназ класу I PI3 та переважно подвійне інгібування кінази (кіназ) класу I PI3 та кінази mTOR вважається корисним для лікування захворювань, залежних від шляху PI3K/Akt/mTOR.

Нещодавно описана ефективність подвійного інгібітора кінази PI3/mTOR при злоякісній гліомі (Cancer Cell 9, 341 – 349).

Внаслідок зазначеного вище інгібітори PI3K класу I та/або IV вважаються корисними для лікування проліферативного захворювання та інших порушень.

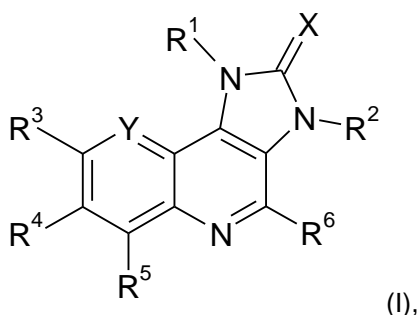
В WO2003/097641, WO2005/054237, WO2005/054238 та WO2006/122806 описані імідазохіноліни, призначені для застосування для лікування захворювань, залежних від протеїнкінази.

В WO 2008/103636 описані імідазохіноліни як подвійні інгібітори ліпідкінази та mTor.

Згідно винаходу встановлено, що похідні імідазохінолінонів формули (I), приведені нижче, мають сприятливі фармакологічні характеристики та інгібують, наприклад, ліпід- або протеїнкінази, такі як PI4K (фосфатидилінозит-4-кіназа) та/або кінази PI3 (фосфатидилінозит-3-кінази), наприклад, інгібують надсімейство PI3K, яке включає PI3-альфа, PI3-бета, PI3-дельта, PI3-гама та mTOR, або одного або більшу кількість окремих представників цього сімейства кіназ. Кінази класу IV PI3K, що також називаються зв'язаними з кіназою PI3 протеїнкіназами (PIKK), включають ДНК-PK, ATM, ATR, hSMG-1 та mTOR. За даними біохімічних проведених з використанням клітин досліджень, зокрема, кращі імідазохінолінони формули (I), приведені нижче, мають високий ступінь селективності по відношенню до однієї або більшої кількості кіназ класів I-IV PI3K у порівнянні з селективністю по відношенню до інших кіназ, таких як рецепторні тирозинкінази та/або кінази Ser/Thr, що не входять в сімейство PIKK. Крім того, імідазохінолінони формули (I) переважно характеризуються непоганою розчинністю та/або проникністю мембран для цих сполук при фізіологічних значеннях pH. Тому сполуки формули (I) є підходящими, наприклад, для застосування для лікування захворювань, залежних від кінази PI3, переважно проліферативних захворювань, таких як пухлинні захворювання, лейкози, та мієлопроліферативних порушень, таких як істинна поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія та мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією, та проліферативних захворювань шкіри, включаючи базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному та старечий кератоз та інші доброякісні гіперпроліферативні порушення шкіри, викликані запаленням, такі як псоріаз, або є наслідком порушення регуляції фібробластів, такі як фіброз шкіри, склеродермія або келоїди.

Опис винаходу

Першим об'єктом даного винаходу є сполуки формули (I).



(I),

у якій

X позначає O або S;

Y позначає CH або N;

R<sup>1</sup> позначає заміщений або незаміщений 5-членний гетероарил;

R<sup>2</sup> позначає водень, нижч. алкіл або нижч. алкеніл;

R<sup>3</sup> позначає заміщений або незаміщений арил або гетероцикліл; та

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> позначають водень;

або їх фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.

Даний винахід також відноситься до застосування сполук формули (I) для лікування захворювань, залежних від протеїн- та/або ліпідкінази; застосування сполук формули (I) для

приготування фармацевтичних препаратів, призначених для лікування захворювань, залежних від протеїн- та/або ліпідкінази, та переважно захворювань, залежних від надсімейства PI3K (переважно PI3K класу I та/або mTOR); до способів лікування захворювань, залежних від протеїн- та/або ліпідкінази, та переважно захворювань, залежних від надсімейства PI3K (переважно PI3K класу I та/або mTOR), що включає введення імідазохінолінонів формули (I) теплокровній тварині, переважно людині; до фармацевтичних препаратів, що містять імідазохінолінон формули (I), переважно призначених для лікування захворювання, залежного від протеїн- та/або ліпідкінази, та переважно захворювання, залежного від надсімейства PI3K (переважно PI3K класу I та/або mTOR); до способу одержання нових імідазохінолінонів формули (I); до приготування фармацевтичних препаратів, призначених для лікування захворювань, залежних від протеїн- та/або ліпідкінази, та переважно захворювань, залежних від надсімейства PI3K (переважно PI3K класу I та/або mTOR), та до нових проміжних продуктів, призначених для їх одержання. Захворюваннями, залежними від надсімейства PI3K, є захворювання, залежні від PI3K класу I та/або mTOR.

Даний винахід можна точніше зрозуміти за допомогою приведеного нижче опису, включаючи приведені нижче словник термінів та наступні приклади. При використанні в даному винаході терміни "включаючи", "що містить" та "що включає" застосовуються в широкому, не обмежуючому смислі.

Всі формули, приведені в даному винаході, призначені для опису сполук, що мають структуру, представлену структурною формулою, а також деяких варіантів або форм. Зокрема, сполуки будь-якої формули, приведеної в даному винаході, можуть містити асиметричні центри та тому існувати в різних стереоізомерних формах, таких як різні енантіомерні форми. Якщо в сполуці формули I міститься щонайменше один асиметричний атом вуглецю, тоді така сполука може існувати в оптично активній формі або у вигляді суміші оптичних ізомерів, наприклад, у вигляді рацемічної суміші. Таким чином, будь-який асиметричний атом вуглецю може знаходитися в (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурації, переважно в (R)- або (S)-конфігурації. Всі оптичні ізомери та їх суміші, включаючи рацемічні суміші, входять в об'єм даного винаходу. Таким чином, будь-яка конкретна формула, приведена в даному винаході, характеризує рацемат, одну або більшу кількість енантіомерних форм, одну або більшу кількість діастереоізомерних форм, одну або більшу кількість атропоізомерних форм та їх суміші. Крім того, деякі структури можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів (тобто цис- та транс-ізомерів), таутомерів або атропоізомерів. Наприклад, замісники у подвійного зв'язку можуть знаходитися в цис- (=Z-) або транс- (=E-) формі. Таким чином, сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть міститися у вигляді сумішей ізомерів або, переважно, у вигляді чистих ізомерів, переважно у вигляді енантіомерно чистих діастереоізомерів або чистих енантіомерів.

Будь-яка формула, приведена в даному винаході, характеризує гідрати, сольвати та поліморфні форми таких сполук та їх суміші.

Будь-яка формула, приведена в даному винаході, також характеризує немічені форми, а також ізотопно-мічені форми сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають структури, що описуються формулами, приведеними в даному винаході, за виключенням того, що один або більша кількість атомів замінені на атоми, що мають зазначені атомні маси або масові числа. Приклади ізоотопів, які можна вводити в сполуки, запропоновані в даному винаході, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  відповідно. В обсяг даного винаходу входять різні ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, наприклад, в які включені радіоактивні ізоотопи, такі як  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , та  $^{14}\text{C}$ . Такі ізотопно-мічені сполуки застосовні для вивчення метаболізму (переважно, що містять  $^{14}\text{C}$ ), кінетики реакцій (що містять, наприклад,  $^2\text{H}$  або  $^3\text{H}$ ), в методологіях детектування та візуалізації, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілення лікарського засобу або субстрату в тканинах або променевої терапії пацієнтів. Зокрема, сполука, що містить  $^{18}\text{F}$  або мічена ним, може бути особливо кращою для досліджень за допомогою ПЕТ або ОФЕКТ. Крім того, заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$ ), може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення in vivo або можливістю використання менших доз. Ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, та їх проліки звичайно можна отримати за методиками, розкритими в схемах або в прикладах та синтезах, описаних нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить ізоотопу, на легко доступний ізотопно-мічений реагент.

Вибір значення конкретного фрагменту з переліку можливих значень при описі будь-якої формули, приведеної в даному винаході, не означає завдання значення цього фрагменту для

решти частини даного опису. Іншими словами, якщо перемінна міститься більше одного разу, тоді вибір її значень з переліку значень не залежить від вибору значень цієї перемінної у формулі, що знаходиться в іншій частині даного опису (де у варіантах здійснення одне або більша кількість та аж до всіх більш загальних значень, охарактеризованих вище або нижче, як

кращі, можна замінити на більш краще визначення і таким чином утворити відповідний більш кращий варіант здійснення даного винаходу).

Якщо використовується множина (наприклад, сполуки, солі), тоді вона включає і однину (наприклад, одну сполуку, одну сіль). Використання терміну "сполука" не виключає того, що (наприклад, в фармацевтичному препараті) міститься більше, ніж одна сполука формули (I) (або її сіль).

Солі переважно є фармацевтично прийнятними солями сполук формули (I), якщо вони містять солеутворюючі групи.

Солі сполук формули (I) переважно є фармацевтично прийнятними солями; кислоти/основи, необхідні для утворення солей, звичайно відомі в даній галузі техніки.

Солеутворюючими групами в сполуці формули (I) є групи або радикали, що мають основні або кислі властивості. Сполуки, що містять щонайменше одну основну групу або щонайменше один основний радикал, наприклад, аміногрупу; вторинну аміногрупу, що не утворює пептидний зв'язок, або піридинний радикал, можуть утворювати солі приєднання з кислотами, наприклад, з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, сірчана кислота або фосфорна кислота; або з підходящими органічними карбоновими або сульфоновими кислотами, наприклад, аліфатичними моно- або дикарбоновими кислотами, такими як трифтороцтова кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, гідроксималеїнова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота або щавлева кислота; або амінокислотами, такими як аргінін або лізин; ароматичними карбоновими кислотами, такими як бензойна кислота; 2-феноксibenзойна кислота; 2-ацетоксибензойна кислота; саліцилова кислота; 4-аміносаліцилова кислота; ароматичними-аліфатичними карбоновими кислотами, такими як мигдальна кислота або корична кислота; гетероароматичними карбоновими кислотами, такими як ніотинова кислота або ізоніотинова кислота; аліфатичними сульфоновими кислотами, такими як метан-, етан- або 2-гідроксietансульфонова кислота; або ароматичними сульфоновими кислотами, такими як бензол-, п-толуол- або нафталін-2-сульфонова кислота. Якщо є декілька основних груп, тоді можуть утворюватися солі приєднання з однією або декількома кислотами.

Сполуки формули (I), що містять кислотні групи, карбоксигрупу або фенольну гідроксигрупу, можуть утворювати солі з металами або амонієві солі, такі як солі з лужними або лужноземельними металами, наприклад, натрієві, калієві, магнієві або кальцієві солі; або амонієві солі з аміаком або підходящими органічними амінами, такими як третинні моноаміни, наприклад, триетиламін або три(2-гідроксиетил)-амін, або гетероциклічні основи, наприклад, N-етилпіперидин або N,N'-диметилпіперазин. Можливі суміші солей.

Сполуки формули (I), що містять та кислотні, та основні групи, можуть утворювати внутрішні солі.

Для виділення або очищення, а також у випадку сполук, які потім будуть використовуватися як проміжні продукти, можна використовувати фармацевтично неприйнятні солі, наприклад, пікрати. Однак для терапевтичних цілей можна використовувати тільки фармацевтично прийнятні нетоксичні солі та тому такі солі є кращими.

Внаслідок близької спорідненості нових сполук у вільній формі та у вигляді їх солей, включаючи солі, які можна використовувати як проміжні продукти, наприклад, при очищенні нових сполук або для їх ідентифікації, вище та нижче будь-яку вказівку на вільні сполуки слід розуміти, як таке, що включає відповідні солі, якщо це є підходящим та доцільним.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можуть утворювати сольвати та гідрати та тому будь-яку вказівку на сполуку формули (I) слід розуміти і як вказівку на відповідний сольват та/або гідрат сполуки формули (I), якщо це є підходящим та доцільним.

Даний винахід також відноситься до проліків сполуки формули (I), які in vivo перетворюються у вихідну сполуку формули (I). Тому будь-яку вказівку на сполуку формули (I) слід розуміти, як вказівку і на відповідні проліки сполуки формули (I), якщо це є підходящим та доцільним.

Загальні терміни, що застосовуються вище та нижче в даному винаході, в контексті даного розкриття, якщо не зазначене інше, мають приведені нижче значення:

Приставка "нижч." означає радикал, що містить від 1 та максимально до 7 включно, переважно від 1 максимально до 4 включно атомів вуглецю, використовувані радикали є лінійними або розгалуженими та містять одне або декілька розгалужень.

Галоген переважно означає фтор, хлор, бром або йод, найбільш переважно фтор, хлор або бром.

Алкіл, переважно містить від 1 до 12 атомів вуглецю ( $C_1$ - $C_{12}$ -алкіл) та є лінійним або містить одне або декілька відгалужень; кращим алкілом є нижч. алкіл, переважно  $C_1$ - $C_4$ -алкіл. Наприклад, алкіл включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, н-додецил, особливо кращими є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил та ізобутил. Нижч. алкіл, наприклад, являє собою  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил або н-гептил, нижч. алкіл, переважно являє собою  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, переважно метил, етил або пропіл.

Алкіл, переважно нижч. алкіл, є незаміщеним або заміщеним, переважно містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з числа зазначених нижче в розділі "заміщений". Типові замісники включають, але не обмежуються тільки ними, гідроксигрупу, алкоксигрупу, арил, гетероцикліл, циклоалкіл, галоген, аміногрупу та нітрогрупу. Прикладом заміщеного алкілу є галогеналкіл, такий як галогенметил, наприклад, фторметил, наприклад, трифторметил. Іншим прикладом заміщеного алкілу є гідроксиметил або гідроксиетил. Іншим прикладом заміщеного алкілу є алкоксиалкіл, такий як метоксиетил або метоксипропіл. Алкоксиалкіл може бути додатково заміщеним, наприклад, являти собою бензилоксиетил або бензилоксипропіл.

Алкіл також може бути циклічним, як визначено нижче в розділі "циклоалкіл". Циклоалкіл також може бути замісником алкілу. Циклоалкіл-нижч. алкіл, переважно являє собою нижч. алкіл, який заміщений (переважно в кінцевому положенні) незаміщеним або заміщеним циклоалкілом, визначеним нижче. Прикладом циклоалкілу як заміснику алкілу є алкандіілциклоалкіл, такий як алкандіілцикло-нижч. алкіл, наприклад, алкандіілциклопропіл, наприклад,  $-CH_2$ -циклопропіл.

Арил-нижч. алкіл, переважно являє собою нижч. алкіл, який заміщений (переважно в кінцевому положенні або в положенні 1) незаміщеним або заміщеним арилом, визначеним нижче. Арил-нижч. алкіл, переважно являє собою феніл-нижч. алкіл, такий як бензил (тобто фенілметил) або фенілетил, переважно 1-фенілетил.

Гетероцикліл-нижч. алкіл, переважно являє собою нижч. алкіл, який заміщений (переважно в кінцевому положенні) незаміщеним або заміщеним гетероциклілом, визначеним нижче.

Кожен алкільний фрагмент інших груп, таких як "алкоксигрупа", "алкоксиалкіл", "алкоксиалкоксигрупа", "алкоксикарбоніл", "алкоксикарбоніалкіл", "алкілсульфоніл", "алкілсульфонамідна група", "алкілсульфініл", "алкіламіногрупа", "галогеналкіл" має таке ж значення, як зазначено в приведеному вище визначенні "алкілу", включаючи приставку "нижч.", включаючи заміщені фрагменти.

Наприклад, арил-нижч. алкоксигрупа переважно являє собою нижч. алкоксигрупу, яка заміщена (переважно в кінцевому положенні алкільного фрагменту) незаміщеним або заміщеним арилом, визначеним нижче. Арил-нижч. алкоксигрупа переважно являє собою феніл-нижч. алкоксигрупу, таку як фенілметоксигрупу (тобто бензоксигрупу) або фенілетоксигрупу.

Алкоксиалкоксигрупа являє собою, наприклад, метоксиетоксигрупу або метоксипропоксигрупу та може містити додаткові замісники, наприклад, арил, такий як феніл, наприклад, являти собою фенілметоксиетоксигрупу (альтернативна назва бензоксиетоксигрупа) або фенілметоксипропоксигрупу (альтернативна назва бензоксипропоксигрупа).

Алкандііл являє собою двовалентну алкільну групу, що має лінійний або розгалужений ланцюг. Він переважно являє собою  $C_1$ - $C_{12}$ -алкандііл, що має лінійний або розгалужений ланцюг, особливо переважно являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкандііл, що має лінійний або розгалужений ланцюг; наприклад, метандііл ( $-CH_2-$ ), 1,2-етандііл ( $-CH_2-CH_2-$ ), 1,1-етандііл ( $(-CH(CH_3)-)$ ), 1,1-, 1,2-, 1,3-пропандііл та 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-бутандііл, особливо кращими є метандііл, 1,1-етандііл, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл.

Алкеніл, переважно являє собою фрагмент, що містить один або більшу кількість подвійних зв'язків та що переважно містить 2-12 атомів вуглецю; він є лінійним або містить одне або більшу кількість розгалужень (наскільки це можливо для даної кількості атомів вуглецю). Кращим є  $C_2$ - $C_7$ -алкеніл, переважно  $C_3$ - $C_4$ -алкеніл, такий як аліл або кротил. Наприклад,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=C(CH_3)-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ ,  $-CH=C(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH=CH-C(CH_3)H-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=C(CH_3)-CH=CH-$ . Алкеніл може бути незаміщеним або заміщеним, переважно містить один або більшу кількість, більш переважно до 3 замісників, зазначених нижче в розділі "заміщений". Замісники, такі як аміногрупа або гідроксигрупа (з



вільно дисоціюючим атомом водню) переважно не зв'язані з атомами вуглецю, які приймають участь у подвійному зв'язку, та також інші замісники, які не є достатньо стабільними, переважно виключені. Незаміщений алкеніл, переважно,  $C_2$ - $C_7$ -алкеніл, є кращим.

Алкініл, переважно являє собою фрагмент, що містить один або більшу кількість потрійних зв'язків та що переважно містить 2-12 атомів вуглецю; він є лінійним або містить одне або більшу кількість розгалужень (наскільки це можливо для даної кількості атомів вуглецю). Кращим є  $C_2$ - $C_7$ -алкініл, переважно  $C_3$ - $C_4$ -алкініл, такий як етиніл або пропін-2-іл. Алкініл може бути незаміщеним або заміщеним, переважно містить один або більшу кількість, більш переважно до 3 замісників, зазначених нижче в розділі "заміщений". Замісники, такі як аміногрупа або гідроксигрупа (з вільно дисоціюючим атомом водню) переважно не зв'язані з атомами вуглецю, які приймають участь у потрійному зв'язку, та також інші замісники, які не є достатньо стабільними, переважно виключені. Незаміщений алкініл, переважно,  $C_2$ - $C_7$ -алкініл є кращим.

Циклоалкіл являє собою насичений моноциклічний, конденсований поліциклічний або спірановий поліциклічний карбоцикл, що містить в одному карбоциклі від 3 до 12 кільцевих атомів. Циклоалкіл переважно являє собою  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл та включає цикло-нижч. алкіл, переважно циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил; циклоалкіл є незаміщеним або містить один або більшу кількість замісників, переважно 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає замісники, визначені нижче в розділі "заміщений".

Циклоалкеніл, переважно являє собою  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкеніл, переважно циклопентеніл, циклогексеніл або циклогептеніл; циклоалкеніл є незаміщеним або містить один або більшу кількість замісників, переважно 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає замісники, визначені нижче в розділі "заміщений".

Арил означає ненасичену карбоциклічну ароматичну кільцеву систему, що переважно являє собою кільцеву систему, що містить не більше 16 атомів вуглецю, переважно не більше 10 атомів вуглецю, наприклад, що містить від 6 до 16, переважно від 6 до 10 кільцевих атомів вуглецю, він переважно є моно- або біциклічним та є незаміщеним або заміщеним, переважно як визначено нижче в розділі "заміщений". Наприклад, арил вибраний з групи, що включає феніл або нафтил, переважно феніл, та переважно в кожному випадку є незаміщеним або містить замісники, описані в розділі "заміщений", переважно вибрані з групи, що включає галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод, більш переважно фтор; галоген-нижч. алкіл, переважно фторалкіл, більш переважно трифторметил; гідроксигрупу; аміногрупу, моно- або дизаміщену аміногрупу, переважно алкілзаміщену аміногрупу, гідроксиалкілзаміщену аміногрупу або алкоксиалкілзаміщену аміногрупу, наприклад, диметиламіногрупу, 2-гідроксиетиламіногрупу або 2-метоксиетиламіногрупу; циклічну аміногрупу, таку як азириди́ніл, азетидиніл або піролідиніл; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; алкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, метиламінометил, етиламінометил, метиламіноетил або етиламіноетил; діалкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, диметиламінометил, диметиламіноетил, метилетиламінометил, метилетиламіноетил, діетиламінометил або діетиламіноетил; циклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропіламінометил, циклопропіламіноетил, циклобутиламінометил, циклобутиламіноетил, циклопентиламінометил або циклопентиламіноетил; дициклоалкіламіноалкіл, наприклад, дициклопропіламінометил, дициклопропіламіноетил, циклопропілциклобутиламінометил або циклопропілциклобутиламіноетил; алкілциклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропілметиламінометил, циклопропілметиламіноетил, циклопропілетиламінометил або циклопропілетиламіноетил; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу або пропілоксигрупу (наприклад, ізопропілоксигрупу); гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-гідроксиетил; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксиетоксигрупу; алкокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксиетоксигрупу або етоксиетоксигрупу; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або ізопропіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, 2-ціаноетил, 2-ціанопропіл, 2-ціано-2-метилпропіл або 3-ціанопропіл; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідіноетил; або N-гідроксиамідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-(N-гідроксиамідіно)-етил; нітрогрупу; карбоксигрупу; заміщений сульфоніл, наприклад, алкілзаміщений сульфоніл, такий як метансульфоніл; сульфонамідну групу, наприклад, N-метилсульфонамідну групу (або нижч. алкіламіносульфоніл або N, N-ди-нижч. алкіламіносульфоніл, наприклад, метиламіносульфоніл або диметиламіносульфоніл) або піролідін-1-сульфоніл; нижч. алкілсульфоніламіногрупу, наприклад, метилсульфоніламіногрупу; нижч. алкілсульфоніл-N-нижч. алкіламіногрупу, наприклад, метилсульфоніл-N-метиламіногрупу; ациламіногрупу, наприклад, ацетиламіногрупу, ацил-нижч. алкіламіногрупу, наприклад,

ацетилметиламінотипу; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу, наприклад, 2,2-дифтор-[1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл, такий як нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл, такий як алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл та диметилкарбамоїл. Арильна група також може бути заміщена заміщеним або незаміщеним гетероциклом, переважно 4- – 7-членним кільцем, таким як, 1Н-тетразоліл (переважно 1Н-тетразол-5-іл), піразол, імідазол, триазол, азетидиніл, піролідиніл, піперазиніл, метилпіперазиніл, етилпіперазиніл, триазолоніл або метилімідазоліл. Арильна група також може бути заміщена гетероциклі-нижч. алкілом, гетероарилом або гетероарил-нижч. алкілом, визначеним нижче в даному винаході. Кращий незаміщений або заміщений арил вибраний з групи, що включає феніл; гідроксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-гідроксифеніл; метоксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-метоксифеніл або 3,4-диметоксифеніл; етоксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-етоксифеніл або 3,4-діетоксифеніл; пропоксифеніл (наприклад, ізопропоксифеніл), такий як 3-пропоксифеніл (наприклад, 3-ізопропоксифеніл); метоксиетоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-етоксифеніл або 4-метокси-3-етоксифеніл або інший нижч. алкоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл; галогеналкоксифеніл, наприклад, фтор-(ізопропокси)-феніл, наприклад, 2-фтор-3-(ізопропокси)-феніл; гідроксиалкоксифеніл, наприклад, 2-гідроксиетоксифеніл; гідроксиалкоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-гідроксифеніл; галогенгідроксифеніл, наприклад, фторгідроксифеніл, такий як 3-фтор-5-гідроксифеніл; гідроксигалогеналкілфеніл, наприклад, гідроксифторалкілфеніл, такий як 3-гідрокси-5-трифторметилфеніл; 2,2-дифторбензо[1,3]діоксолову групу, бензолсульфонамідну групу, наприклад, 3-N-метилбензолсульфонамідну групу, 3-N, N-диметилбензолсульфонамідну групу, 3-(піролідин-1-сульфоніл)-феніл, N-фен-3-ілметансульфонамідну групу або N-метил-N-фен-3-ілметансульфонамідну групу; алкілсульфонілфеніл, наприклад, 3-метансульфонілфеніл; бензамідну групу наприклад, 3- або 4-бензамідну групу, 3- або 4-N-метилбензамідну групу або 2-, 3- або 4-N, N-диметилбензамідну групу; піразолфеніл, наприклад, 4-піразолфеніл; імідазолфеніл, наприклад, (1Н-імідазол-2-іл)феніл.

Гетероцикліл означає гетероциклічний радикал, який є ненасиченим (= що містить найбільшу можливу кількість спряжених подвійних зв'язків в кільці (кільцях), наприклад, гетероарил, наприклад, піразоліл, піридил, піримідиніл), насиченим або частково насиченим у зв'язуючому кільці та переважно є моноциклічним або в більш широкому об'єкті даного винаходу біциклічним кільцем; містить 3-16 кільцевих атомів, більш переважно 4-10 кільцевих атомів, наприклад, 6, 9 або 10 кільцевих атомів, де 1-4 кільцевих атома, переважно 1 або 2 кільцевих атоми є гетероатомами, вибраними з групи, що включає азот, кисень та сірку; зв'язуюче кільце переважно містить 4-12 кільцевих атомів, переважно 4-7 кільцевих атомів, наприклад, 6 кільцевих атомів. В біциклічному гетероциклілі кільце, яке зв'язане з рештою молекули формули (I), може містити або не містити гетероатом. Крім того, в біциклічному гетероциклілі обидва кільця (тобто зв'язуюче кільце та незв'язуюче кільце) можуть містити гетероатом.

В одному варіанті здійснення гетероцикліл означає гетероциклічний радикал, який є ненасиченим (= що містить найбільшу можливу кількість спряжених подвійних зв'язків в кільці (кільцях), наприклад, гетероарил, наприклад, піразоліл, піридил, піримідиніл), насиченим або частково насиченим у зв'язуючому кільці та переважно є моноциклічним або в більш широкому об'єкті даного винаходу біциклічним кільцем; містить 3-16 кільцевих атомів, більш переважно 4-10 кільцевих атомів, де щонайменше в кільці, зв'язаному з радикалом молекули формули (I) один або більшу кількість, переважно 1-4 кільцевих атомів, переважно 1 або 2 кільцевих атоми є гетероатомами, вибраними з групи, що включає азот, кисень та сірку; зв'язуюче кільце переважно містить 4-12 кільцевих атомів, переважно 4-7 кільцевих атомів, наприклад, 6-10 кільцевих атомів, для гетероарилу переважно 6, 9 або 10 кільцевих атомів.

В одному варіанті здійснення гетероцикліл може бути незаміщеним або містить один або більшу кількість, переважно 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає замісники, визначені нижче в розділі "заміщений"; переважно являє собою гетероциклільний радикал, вибраний з групи, що включає оксираніл, азиридиніл, 1,2-оксатіоланіл, імідазоліл, тієніл, фурил, тетрагідрофурил, тетрагідротіофен, індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1Н-індоліл, 2,3-дигідро-1Н-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індоліл, азетидиніл, піраніл, тіопіраніл, ізобензофураніл, бензофураніл, хроменіл, 2Н-піроліділ, піроліділ, піролініл, піролідиніл, імідазоліл, імідазолідиніл, бензімідазоліл, піразоліл, піразолідиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, дитіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піперидил, піперазиніл, піридазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, кумарил, індазоліл, триазоліл, тетразоліл, пуриніл, 4Н-хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, тетрагідрохіноліл, тетрагідрізохіноліл, декагідрохіноліл,

октагідрізохіноліл, бензофураніл, дибензофураніл, бензотіофеніл, фталазиніл, нафтиридиніл, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, хіноксаліл, хіназолініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, фуразаніл, хроменіл, ізохроманіл, хроманіл, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл (що також називається 1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл), 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл (що також називається 1,3-диметил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-оніл), 1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл (що також називається 1-етил-3-метил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл), 1-(2-метоксиетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл (що також називається 1-(2-метоксиетил)-3-метил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл), 3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 2-метокси-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 2-диметиламіно-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридиніл, 3-метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридиніл, 1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, 1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[2,3-*d*][1,3]оксазиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[2,3-*d*][1,3]оксазиніл, 3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-*b*][1,4]оксазиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-*b*][1,4]оксазиніл, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-*d*][1,3]оксазиніл та 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-*d*][1,3]оксазиніл; кожен з цих гетероциклічних радикалів є незаміщеним або заміщений одним – двома радикалами, вибраними з числа замісників, описаних в розділі "заміщений", переважно з групи, що включає галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод, більш переважно фтор або хлор, більш переважно фтор; галоген-нижч. алкіл, переважно фторалкіл, більш переважно трифторметил; гідроксигрупу; аміногрупу, моно- або дизаміщену аміногрупу, переважно алкілзаміщену аміногрупу, гідроксиалкілзаміщену аміногрупу або алкоксиалкілзаміщену аміногрупу, наприклад, диметиламіногрупу, 2-гідроксиетиламіногрупу або 2-метоксиетиламіногрупу; циклічну аміногрупу, таку як азиридиніл, азетидиніл або піролідиніл; заміщену циклічну аміногрупу, наприклад, гідрокси-циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; алкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, метиламінометил, етиламінометил, метиламіноетил або етиламіноетил; діалкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, диметиламінометил, диметиламіноетил, метилетиламінометил, метилетиламіноетил, діетиламінометил або діетиламіноетил; циклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропіламінометил, циклопропіламіноетил, циклобутиламінометил, циклобутиламіноетил, циклопентиламінометил або циклопентиламіноетил; дициклоалкіламіноалкіл, наприклад, дициклопропіламінометил, дициклопропіламіноетил, циклопропілциклобутиламінометил або циклопропілциклобутиламіноетил; алкілциклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропілметиламінометил, циклопропілметиламіноетил, циклопропілетиламінометил або циклопропілетиламіноетил; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу або пропілоксигрупу; циклоалкоксигрупу, наприклад, циклобутоксигрупу; нижч. алкоксиалкіл, наприклад, метоксиметил, метоксипропіл, етоксипропіл; гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-гідроксиетил; гідрокси-нижч. циклоалкіл, наприклад, гідроксициклопентил; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксиетоксигрупу; алкокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксиетоксигрупу або етоксиетоксигрупу; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або ізопропіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, 2-ціаноетил, 2-ціанопропіл, 2-ціано-2-метилпропіл або 3-ціанопропіл; ціано-нижч. циклоалкіл, наприклад, ціаноциклобутил; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідіноетил; або N-гідроксиамідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-(N-гідроксиамідіно)-етил; нітрогрупу; карбоксигрупу; заміщений сульфоніл, наприклад, алкілзаміщений сульфоніл, такий як метансульфоніл; сульфонамідну групу, наприклад, N-метилсульфонамідну групу або піролідин-1-сульфоніл; алкілсульфоніламіногрупу, наприклад, метилсульфоніламіногрупу; алкілсульфонілалкіламіногрупу, наприклад, метилсульфонілметиламіногрупу; ациламіногрупу (що також називається алкілкарбоніламіногрупою), наприклад, ацетиламіногрупу; ацилалкіламіногрупу, наприклад, ацетилметиламіногрупу; алкілкарбоніламіноалкіл, наприклад, метилкарбоніламінометил; алкіламінокарбонілалкіл, наприклад, метиламінокарбонілметил; алкілкарбоніл-N-алкіламіногрупу, наприклад, метилкарбоніл-N-метиламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу, наприклад, 2,2-дифтор-[1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл, такий як нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл (що також називається амінокарбонілом); заміщений карбамоїл, такий як алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл або алкоксиалкілзаміщений карбамоїл (що також називається алкоксиалкіламінокарбонілом), наприклад, 2-метоксиетилкарбамоїл. Гетероциклічна група також може бути заміщена іншим заміщеним або незаміщеним гетероциклом, переважно 4- – 7-членним кільцем, таким як, 1Н-тетразоліл

(переважно 1H-тетразол-5-іл), піразол, імідазол, триазол, азетидиніл, піролідиніл, піперазиніл, метилпіперазиніл, етилпіперазиніл, триазолоніл, метилімідазоліл або морфолінова група. Гетероциклільна група також може бути заміщена гетероцикліл-нижч. алкілом, гетероарилом або гетероарил-нижч. алкілом, визначеним в даному винаході.

5 У іншому варіанті здійснення гетероцикліл може бути незаміщеним або містить один або більшу кількість, переважно 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає замісники, визначені нижче в розділі "заміщений"; він переважно являє собою гетероциклільний радикал, вибраний з групи, що включає оксираніл, азиридиніл, 1,2-оксатіоланіл, імідазоліл, тієніл, фурил, тетрагідрофурил, тетрагідротіофен, індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індоліл, азетидиніл, піраніл, тіопіраніл, ізобензофураніл, бензофураніл, хроменіл, 2H-піроліділ, піроліділ, піролініл, піролідиніл, імідазоліл, імідазолідиніл, бензімідазоліл, піразоліл, піразолідиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, дитіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піперидил, піперазиніл, піридазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, кумарил, індазоліл, триазоліл, тетразоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, тетрагідрохіноліл, тетрагідрізохіноліл, декагідрохіноліл, октагідрізохіноліл, бензофураніл, дибензофураніл, бензотіофеніл, фталазиніл, нафтиридиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, хіноксаліл, хіназолініл, хіназолініл, циннолініл, птеридиніл, фуразаніл, хроменіл, ізохроманіл та хроманіл та кожен з цих гетероциклічних радикалів є незаміщеним або заміщений одним - двома радикалами, вибраними з числа замісників, описаних в розділі "заміщений", переважно з групи, що включає галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод, більш переважно фтор або хлор, більш переважно фтор; галоген-нижч. алкіл, переважно фторалкіл, переважно трифторметил; гідроксигрупу; аміногрупу, моно- або дизаміщену аміногрупу, переважно алкілзаміщену аміногрупу, гідроксиалкілзаміщену аміногрупу або алкоксиалкілзаміщену аміногрупу, наприклад, диметиламіногрупу, 2-гідроксиетиламіногрупу або 2-метоксиетиламіногрупу; циклічну аміногрупу, таку як азиридиніл, азетидиніл або піролідиніл; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; алкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, метиламінометил, етиламінометил, метиламіноетил або етиламіноетил; діалкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, диметиламінометил, диметиламіноетил, метилетиламінометил, метилетиламіноетил, діетиламінометил або діетиламіноетил; циклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропіламінометил, циклопропіламіноетил, циклобутиламінометил, циклобутиламіноетил, циклопентиламінометил або циклопентиламіноетил; дициклоалкіламіноалкіл, наприклад, дициклопропіламінометил, дициклопропіламіноетил, циклопропілциклобутиламінометил або циклопропілциклобутиламіноетил; алкілциклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропілметиламінометил, циклопропілметиламіноетил, циклопропілетиламінометил або циклопропілетиламіноетил; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу або пропілоксигрупу; гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-гідроксипропіл; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксметил, алкоксигрупу, наприклад, метоксиетоксигрупу або етоксметоксигрупу; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або ізопропіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, 2-ціаноетил, 2-ціанопропіл, 2-ціано-2-метилпропіл або 3-ціанопропіл; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідіноетил; або N-гідроксиамідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-(N-гідроксиамідіно)-етил; нітрогрупу; карбоксигрупу; заміщений сульфоніл, наприклад, алкілзаміщений сульфоніл, такий як метансульфоніл; сульфонамідну групу, наприклад, N-метилсульфонамідну групу або піролідин-1-сульфоніл; алкілсульфоніламіногрупу, наприклад, метилсульфоніламіногрупу; алкілсульфонілалкіламіногрупу, наприклад, метилсульфонілметиламіногрупу; ациламіногрупу, наприклад, ацетиламіногрупу; ацилалкіламіногрупу, наприклад, ацетилметиламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу, наприклад, 2,2-дифтор-[1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл, такий як нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл, такий як алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл. Гетероциклільна група також може бути заміщена іншим заміщеним або незаміщеним гетероциклом, переважно 4- – 7-членним кільцем, таким як 1H-тетразоліл (переважно 1H-тетразол-5-іл), піразол, імідазол, триазол, азетидиніл, піролідиніл, піперазиніл, метилпіперазиніл, етилпіперазиніл, триазолоніл або метилімідазоліл. Гетероциклільна група також може бути заміщена гетероцикліл-нижч. алкілом, гетероарилом або гетероарил-нижч. алкілом, визначеним в даному винаході.

В одному варіанті здійснення особливо кращі гетероциклічні групи, які можуть бути незаміщеними або заміщеними, включають індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індоліл, піридил, піримідиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, піразоліл, піразиніл, хіноліл, хіноксаліл, 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-

імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-(2-метоксиетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-диметиламіно-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-метокси-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридиніл, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридиніл, 2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[2,3-d][1,3]оксазиніл, 2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[2,3-d][1,3]оксазиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[3,2-d][1,3]оксазиніл та 2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[3,2-d][1,3]оксазиніл, кожен з яких може бути незаміщеним або заміщеним.

У іншому варіанті здійснення особливо кращі гетероциклічні групи, кожна з яких може бути незаміщеною або заміщеною, включають 1-метил-2,3-дигідро-1H-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індоліл, піридил, піримідиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, піразоліл, піразиніл, хіноліл, 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-(2-метоксиетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-диметиламіно-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-метокси-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридиніл, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридиніл, 2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[2,3-d][1,3]оксазиніл, 2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[2,3-d][1,3]оксазиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[3,2-d][1,3]оксазиніл та 2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[3,2-d][1,3]оксазиніл.

У іншому варіанті здійснення гетероциклічні групи, які можуть бути незаміщеними або заміщеними, включають індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індоліл, піридил, піримідиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, піразоліл, піразиніл, хіноліл, хіноксаліл, кожен з яких може бути незаміщеним або заміщеним.

В одному варіанті здійснення незаміщений або заміщений гетероцикліл вибраний з групи, що включає піридил; алкілпіридил, переважно нижч. алкілпіридил, наприклад, метилпіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метилпіридил, переважно 2-метилпіридил або 3-метилпіридил; алкоксипіридил, переважно нижч. алкоксипіридил, наприклад, метоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метоксипіридил, переважно 2-метоксипіридил або 3-метоксипіридил або диметоксипіридил, наприклад, 2,3-диметоксипіридил або етоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-етоксипіридил, переважно 2-етоксипіридил або 3-етоксипіридил або діетоксипіридил, наприклад, 2,3-діетоксипіридил або пропілоксипіридил, наприклад, 2- або 3-пропілоксипіридил або ізопропілоксипіридил, наприклад, 2- або 3-ізопропілоксипіридил; циклоалкілоксипіридил, наприклад, 2- або 3-циклобутилоксипіридил; (галогеналкокси)піридил, наприклад, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-піридил або 3-(2-фторетан-1-ілокси)-піридил або 3-(дифторметилокси)-піридил; циклоалкілалкоксипіридил, наприклад, циклопропілметоксипіридил, наприклад, 2- або 3-циклопропілметоксипіридил; алкоксиалкілпіридил, наприклад, метоксиметилпіридил, наприклад, 2- або 3-метоксиметилпіридил або етоксиметилпіридил або 2-метоксипроп-2-іл або 2-етоксипроп-2-іл; алкоксиалкоксипіридил, переважно метоксиетоксипіридил, наприклад, 2- або 3-метоксиетоксипіридил; (алкіл)(алкоксиалкокси)піридил, наприклад, (метил)(метоксиетокси)піридил; бензилоксиалкоксипіридил, переважно бензилоксиетоксипіридил або бензилоксипропоксипіридил, наприклад, 2-бензилоксиетоксипіридил або 3-бензилоксипропоксипіридил; гідроксиалкілпіридил, наприклад, 2- або 3-(2-гідроксиетил)-піридил або гідроксипентилпіридил, наприклад, 3-(3-гідроксипентил)-піридил або гідроксипропілпіридил, наприклад, 3-(2-гідроксипроп-2-іл)-піридил або гідрокси-1,1-диметилетилпіридил; гідроксициклоалкілпіридил, наприклад, 3-(1-гідроксициклопентил)-піридил; гідроксифторалкілпіридил, наприклад, гідроксифторпропілпіридил; аміноалкілпіридил, наприклад, амінометилпіридил; алкілсульфонілпіридил, наприклад, метансульфонілпіридил, переважно 3-метансульфонілпіридил; гідроксиалкоксипіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетокси)-піридил або 2-(3-гідроксипропокси)-піридил; гідроксиалкілпіридил, наприклад, гідроксиметилпіридил, переважно 2-(гідроксиметил)-піридил; алкоксикарбонілпіридил, наприклад, метоксикарбонілпіридил, переважно 2-метоксикарбонілпіридил; амінопіридил, наприклад, 2- або 3-амінопіридил; алкіламінопіридил, переважно нижч. алкіламінопіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метиламінопіридил, переважно 2- або 3-метиламінопіридил, 2-, 3- або 4-

етиламінопіридил, переважно 2- або 3-етиламінопіридил, наприклад, 2- або 3-(1- або 2-пропіл)амінопіридил; діалкіламінопіридил, переважно ди-нижч. алкіламінопіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-диметиламінопіридил, переважно 2-диметиламінопіридил або 2-, 3- або 4-діетиламінопіридил, переважно 2- або 3-діетиламінопіридил або, наприклад, 2-, 3- або 4-етилметиламінопіридил, переважно 2-етилметиламінопіридил або 3-етилметиламінопіридил або, наприклад, 2-, 3- або 4-ізопропілметил-амінопіридил, переважно 2-ізопропілметиламінопіридил або 3-ізопропілметиламінопіридил; циклоалкіламінопіридил, наприклад, циклобутиламінопіридил; (N-алкіл-N-циклоалкіламіно)піридил, наприклад, (N-метил-N-циклобутиламіно)піридил; (алкіл)(аміно)піридил, наприклад, (нижч. алкіл)(аміно)піридил, переважно (метил)(аміно)піридил, такий як 2-метил-3-амінопіридил або (етил)(аміно)піридил, такий як 2-етил-3-амінопіридил; (галоген)(аміно)піридил, наприклад, (фтор)(аміно)піридил або (хлор)(аміно)піридил; (галоген)(алкіламіно)піридил, наприклад, (фтор)(метиламіно)піридил, (фтор)(етиламіно)піридил; (галоген)(діалкіламіно)піридил, наприклад, (фтор)(диметиламіно)піридил; (галоген)(гідроксиалкіл)піридил, наприклад, (хлор)(гідроксиметил)піридил; (алкокси)(алкіл)піридил, наприклад, (метокси)(метил)піридил або (етокси)(метил)піридил або (пропокси)(метил)піридил або (пропокси)(етил)піридил або (етокси)(етил)піридил; (алкокси)(алкокси)піридил, наприклад, (пропокси)(метокси)піридил або (пропокси)(етокси)піридил або (метокси)(метокси)піридил або (етокси)(метокси)піридил; (алкокси)(алкоксиалкіл)піридил, наприклад, (ізопропокси)(метоксиметил)-піридил або (метокси)(метоксиметил)піридил або (метокси)(етоксиметил)-піридил або (етокси)(метоксиметил)піридил; (алкокси)(дейтероалкоксиалкіл)-піридил, наприклад, (етокси)(тридейтерометоксиметил)піридил; (алкокси)-(гідроксиалкіл)піридил, наприклад, (ізопропокси)(гідроксиметил)піридил або (метокси)(гідроксиметил)піридил, такий як 3-метокси-2-гідроксиметилпіридил або 2-метокси-3-гідроксиметилпіридил або (етокси)(гідроксиметил)піридил, такий як 3-етокси-2-гідроксиметилпіридил; (галогеналкокси)(алкіл)піридил, наприклад, (галогенізопропокси)(метил)піридил, такий як 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(метил)-піридил; (галогеналкокси)(гідроксиалкіл)піридил, наприклад, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(гідроксиметил)-піридил; (алкоксиалкокси)-(гідроксиалкіл)піридил, наприклад, (метоксиетокси)(гідроксиметил)піридил, такий як 3-метоксиетокси-2-гідроксиметилпіридил (переважно 3-метоксиетокси-2-гідроксиметилпіридил-5-ил); (алкіл)(алкіламіно)піридил, наприклад, (метил)(етиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-етиламінопіридил або (метил)(метиламіно)піридил, такий як 3-метил-2-метиламінопіридил або (етил)(етиламіно)піридил, такий як 2-етил-3-етиламінопіридил або (етил)(ізопропіламіно)піридил, такий як 2-етил-3-ізопропіламінопіридил; (алкіл)(діалкіламіно)піридил, наприклад, (метил)(N-метил-N-етиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-(N-метил-N-етиламіно)-піридил або (метил)(N, N-диметиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-(N, N-диметиламіно)-піридил; циклоамінопіридил, наприклад, азетидинілпіридил, переважно 2-азетидин-1-ілпіридил або піролідинілпіридил, переважно 2-піролідин-2-ілпіридил; заміщений циклічним простим ефіром амінопіридил, наприклад, тетрагідропіранамінопіридил; гідроксициклоамінопіридил, наприклад, гідроксипіролідинілпіридил; нижч. алкоксициклоамінопіридил, наприклад, метоксипіролідинілпіридил; гідроксиалкіламінопіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетиламіно)-піридил; (алкіл)(гідрокси)піридил, наприклад, 2-(метил)-3-(гідрокси)-піридил або 2-(етил)-3-(гідрокси)-піридил; (гідроксиалкіл)-(алкіламіно)піридил, наприклад, (гідроксиметил)(етиламіно)-піридил, наприклад, або (гідроксиметил)(метиламіно)-піридил; (гідроксиалкіл)(аміно)піридил, наприклад, (гідроксиметил)(аміно)-піридил; (алкоксиалкіл)(алкіламіно)піридил, наприклад, (метоксиметил)(етиламіно)-піридил або (метоксиметил)(метиламіно)-піридил або (етоксиметил)(етиламіно)-піридил; (алкоксиалкіл)(аміно)піридил, наприклад, (етоксиметил)(аміно)-піридил або (метоксиметил)(аміно)-піридил; аміногалоген-нижч. алкілпіридил, наприклад, амінотрифторметилпіридил, переважно 2-аміно-3-трифторметилпіридил; алкіламіногалогеналкілпіридил, наприклад, метиламінотрифторметилпіридил або, наприклад, етиламіно-трифторметилпіридил; галогеналкілдейтеро-нижч. алкіламінопіридил, наприклад, трифторметил-тридейтерометиламінопіридил; галогеналкіл-піридиніл, переважно галоген-нижч. алкілпіридил, переважно 2-, 3- або 4-трифторметилпіридил, найбільш переважно 2-трифторметилпіридил; ціаноалкілпіридиніл, наприклад, ціанопропілпіридил; ціаноциклоалкілпіридиніл, наприклад, ціаноциклобутилпіридил; галогенпіридил, переважно фторпіридил, переважно 2-фторпіридил; галогеналкоксипіридил, наприклад, фторметоксипіридил, такий як 3-фтор-2-метоксипіридил; карбамоїлпіридил, переважно 2-(карбамоїл)піридил; алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл, переважно 2-(метилкарбамоїл)піридил; піперазинілпіридил, наприклад, 1-піперазинілпіридил; N-

- алкілпіперазинілпіридил, наприклад, N-метилпіперазинілпіридил; алкілсульфонамідопіридил, наприклад, метилсульфонамідопіридил; діалкілсульфонамідопіридил, наприклад, диметилсульфонамідопіридил; (алкілсульфонамідо)(алкіл)піридил, наприклад, (метилсульфоніламідо)(метил)піридил; (алкілсульфонамідо)(галоген)піридил, наприклад, (метилсульфоніламідо)(хлор)піридил; (алкілсульфонамідоалкіл)-піридил, наприклад, (метилсульфонамідометил)піридил; діалкілсульфонамідо(алкіл)піридил, наприклад, диметилсульфонамідо(метил)піридил; 3Н-тетразол-5-ілпіридил, наприклад, 2-(3Н-тетразол-5-іл)піридил (переважно 2-(3Н-тетразол-5-іл)пірид-5-ил); алкілкарбоніламіноалкілпіридил, наприклад, метилкарбоніламінометилпіридил; (галоген)(алкілкарбоніламіно)піридил, наприклад, (хлор)(метилкарбоніламіно)-піридил; (алкокси)(алкілкарбоніламіно)піридил, наприклад, (метокси)(метилкарбоніламіно)піридил або (етокси)(метилкарбоніламіно)-піридил; (алкокси)(алкілкарбоніл-N-алкіламіно)піридил, наприклад, (метокси)(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил або (етокси)(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил; (алкокси)(нітро)піридил, наприклад, (метокси)(нітро)піридил; (алкокси)(ціано)піридил, наприклад, (метокси)(ціано)піридил; (алкокси)(аміно)піридил, наприклад, (метокси)(аміно)піридил; (алкокси)(алкіламіно)піридил, наприклад, (метокси)(етиламіно)піридил; (алкоксиалкіл)(алкіламіно)піридил, наприклад, (метоксиметил)(метиламіно)піридил або (метоксиметил)(етиламіно)піридил; (алкокси)(алкіламінокарбоніл)піридил, наприклад, (метокси)-(метиламінокарбоніл)-піридил; алкіламінокарбоніалкілпіридил, наприклад, метиламінокарбонілметилпіридил; (аміно)(алкіламінокарбоніл)піридил, наприклад, (аміно)(метиламінокарбоніл)піридил або (аміно)(етиламінокарбоніл)піридил або (аміно)(ізопропіламінокарбоніл)піридил; (аміно)(алкоксиалкіламінокарбоніл)піридил, наприклад, (аміно)(метоксиетиламінокарбоніл)піридил; (алкіламіно)-(алкіламінокарбоніл)піридил, наприклад, (метиламіно)(етиламінокарбоніл)-піридил; (алкокси)(амінокарбоніл)піридил, наприклад, (метокси)(амінокарбоніл)піридил; (алкокси)(гідроксикарбоніл)піридил, наприклад, (метокси)(гідроксикарбоніл)піридил; морфолінілпіридиніл, наприклад, морфолін-4-ілпіридиніл; (1Н-піразоліл)-піридиніл, наприклад, (1Н-піразол-1-іл)-піридиніл; заміщений нижч. алкілом (1Н-імідазол-1-іл)-піридиніл, наприклад, метилзаміщений (1Н-імідазол-1-іл)-піридиніл; піримідиніл; нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2- або 4-метиламінопіримідиніл або 2- або 4-етиламінопіримідиніл; ди-нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2- або 4-метилетиламінопіримідиніл, 2- або 4-диметиламінопіримідиніл, переважно 2-диметиламінопіримідиніл; алкоксипіримідиніл, переважно метоксипіримідиніл або етоксипіримідиніл, наприклад, 2-метоксипіримідиніл або 2-етоксипіримідиніл; діалкоксипіримідиніл, наприклад, 2,4-диметоксипіримідиніл; (алкіламіно)(алкокси)піримідиніл, наприклад, (метиламіно)(метокси)піримідиніл або (етиламіно)(метокси)піримідиніл; циклоамінопіримідиніл, наприклад, піролідінілпіримідиніл; амінопіримідиніл, переважно 2-амінопіримідиніл; алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2-метиламінопіримідиніл; діалкіламінопіримідиніл, наприклад, 2-диметиламінопіримідиніл; 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл; 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл; піразиніл; піразоліл; заміщений піразоліл, наприклад, гідроксиалкілпіразоліл, переважно 1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразоліл або 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразоліл; хінолініл; 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл; 1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл; 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 1-(2-метоксиетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 2-диметиламіно-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 2-метокси-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 3-метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридиніл, 2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, 1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-*d*][1,3]оксазиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, та 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*d*][1,3]оксазиніл.
- У іншому варіанті здійснення незаміщений або заміщений гетероцикліл вибраний з групи, що включає піридил; алкілпіридил, переважно нижч. алкілпіридил, наприклад, метилпіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метилпіридил, переважно 2-метилпіридил або 3-метилпіридил; алкоксипіридил, переважно нижч. алкоксипіридил, наприклад, метоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метоксипіридил, переважно 2-метоксипіридил або 3-метоксипіридил або диметоксипіридил, наприклад, 2,3-диметоксипіридил або етоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-етоксипіридил, переважно 2-етоксипіридил або 3-етоксипіридил або діетоксипіридил, наприклад, 2,3-діетоксипіридил або пропілоксипіридил, наприклад, 2- або 3-пропілоксипіридил або ізопропілоксипіридил, наприклад, 2- або 3-ізопропілоксипіридил; циклоалкілоксипіридил, наприклад, 2- або 3-циклобутилоксипіридил; циклоалкілалкоксипіридил, наприклад, циклопропілметоксипіридил, наприклад, 2- або 3-циклопропілметоксипіридил;

метоксиметилпіридил, наприклад, 2- або 3-метоксиметилпіридил; алкоксиалкоксипіридил, переважно метоксиетоксипіридил, наприклад, 2- або 3-метоксиетоксипіридил; бензилоксиалкоксипіридил, переважно бензилоксиетоксипіридил або бензилоксипропоксипіридил, наприклад, 2-бензилоксиетоксипіридил або 3-бензилоксипропоксипіридил; гідроксиалкілпіридил, наприклад, 2- або 3-(2-гідроксиетил)-піридил; алкілсульфонілпіридил, наприклад, метансульфонілпіридил, переважно 3-метансульфонілпіридил; гідроксиалкоксипіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетокси)-піридил або 2-(3-гідроксипропоксипіридил; гідроксиалкілпіридил, наприклад, гідроксиметилпіридил, переважно 2-(гідроксиметил)-піридил; алкоксикарбонілпіридил, наприклад, метоксикарбонілпіридил, переважно 2-метоксикарбонілпіридил; амінопіридил, наприклад, 2- або 3-амінопіридил; алкіламінопіридил, переважно нижч. алкіламінопіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метиламінопіридил, переважно 2- або 3-метиламінопіридил, 2-, 3- або 4-етиламінопіридил, переважно 2- або 3-етиламінопіридил, наприклад, 2- або 3-(1- або 2-пропіл)амінопіридил; діалкіламінопіридил, переважно ди-нижч. алкіламінопіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-диметиламінопіридил, переважно 2-диметиламінопіридил; циклоамінопіридил, наприклад, азетидинілпіридил, переважно 2-азетидин-1-ілпіридил або піролідинілпіридил, переважно 2-піролідин-2-ілпіридил; гідроксиалкіламінопіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетиламіно)-піридил; аміногалоген-нижч. алкілпіридил, наприклад, аминотрифторметилпіридил, переважно 2-аміно-3-трифторметилпіридил; галогеналкілпіридиніл, переважно галоген-нижч. алкілпіридил, переважно, 2-, 3- або 4-трифторметилпіридил, найбільш переважно 2-трифторметилпіридил; галогенпіридил, переважно фторпіридил, переважно 2-фторпіридил; галогеналкоксипіридил, наприклад, фторметоксипіридил, такий як 3-фтор-2-метоксипіридил; карбамоїлпіридил, переважно 2-(карбамоїл)піридил; алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл, переважно 2-(метилкарбамоїл)піридил; піримідиніл; нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2- або 4-метиламінопіримідиніл або 2- або 4-етиламінопіримідиніл; ди-нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2- або 4-метилетиламінопіримідиніл, 2- або 4-диметиламінопіримідиніл, переважно 2-диметиламінопіримідиніл; алкоксипіримідиніл, переважно метоксипіримідиніл або етоксипіримідиніл, наприклад, 2-метоксипіримідиніл або 2-етоксипіримідиніл; 1H-піроло[2,3-b]піридиніл; 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл; піразиніл; піразоліл; заміщений піразоліл, наприклад, гідроксиалкілпіразоліл, переважно 1-(2-гідроксиетил)-1H-піразоліл або 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1H-піразоліл; хінолініл; 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл; 1-метил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл.

Термін 5-членний гетероарил означає ароматичний 5-членний гетероциклі. "5-Членний" означає, що є 5 кільцевих атомів, один або більша кількість є гетероатомами, такими як азот, кисень або сірка, та, наприклад, включає моноциклічні кільця, такі як тієніл, фурил, піроліл, піразоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, імідазоліл, тетразоліл або тіадіазоліл, переважно піразоліл, кожне з яких є незаміщеним або містить від 1 до 3 замісників.

В одному варіанті здійснення термін 5-членний гетероарил, визначений вище, означає піразоліл або ізоксазоліл, кожен з яких є незаміщеним або містить від 1 до 3 замісників. Найбільш переважно, якщо 5-членний гетероарил, визначений вище, означає піразоліл, який є незаміщеним або містить від 1 до 3 замісників.

"Заміщений" стосовно фрагменту означає, що один або більша кількість атомів водню у відповідному фрагменті, переважно до 5 атомів водню, більш переважно до 3 з атомів водню незалежно один від іншого замінені на відповідну кількість замісників, які переважно незалежно вибрані з групи, що включає нижч. алкіл, наприклад, метил, етил, ізопропіл або пропіл; галоген, наприклад, F, Cl, Br або I; галоген-нижч. алкіл, наприклад, фторалкіл, такий як трифторметил; гідроксигрупу; карбоксигрупу; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу, пропілоксигрупу або ізопропілоксигрупу; арил-нижч. алкіл, наприклад, феніл-нижч. алкіл; арил-нижч. алкоксигрупу, наприклад, феніл-нижч. алкоксигрупу; нижч. алканойлоксигрупу; нижч. алканойл; гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-гідроксиетил; алкокси-нижч. алкіл, наприклад, 2-метоксиетил; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксиетоксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу; циклічну аміногрупу, наприклад, азиридиніл, азетидиніл або піролідиніл; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; алкіламіно-нижч. алкандііл; діалкіламіно-нижч. алкандііл; N-нижч. алкіламіногрупу; N, N-ди-нижч. алкіламіногрупу; аміно-нижч. алкоксигрупу; нижч. алканойламіногрупу; нижч. алканойл-нижч. алкіламіногрупу; бензоїламіногрупу; карбамоїл-нижч. алкоксигрупу; N-нижч. алкілкарбамоїл-нижч. алкоксигрупу або N, N-ди-нижч. алкілкарбамоїл-нижч. алкоксигрупу; амідинову групу; N-гідроксиамідинову групу; гідроксиламіногрупу; алкоксиаміногрупу; нітрогрупу; гуанідинову групу; амідино-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідиноетил; N-гідроксиамідино-нижч.



алкіл, наприклад, N-гідроксиамідинометил або -2-етил; карбоксигрупу; нижч. алкоксикарбоніл; феніл-нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, бензилоксикарбоніл; нижч. алканоїл; сульфогрупу; нижч. алкансульфоніл, наприклад, метансульфоніл ( $\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$ ); сульфонамідну групу ( $\text{NH}_2\text{-S(O)}_2\text{-}$ ); діоксолову групу; фосфонову групу ( $\text{-P(=O)(OH)}_2\text{)}$ ; гідрокси-нижч. алкоксифосфорил або

5 ди-нижч. алкоксифосфорил; карбамоїл; моно- або ди-нижч. алкілкарбамоїл; карбамоїл-нижч. алкіл; сульфамоїл; сульфамідну групу; моно- або ди-нижч. алкіламіноссульфоніл; нижч. алкансульфоніламіногрупу; нижч. алкансульфоніл-нижч. алкіламіногрупу; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, ціанометил, 2-ціаноетил або 3-ціанопропіл; арил (наприклад, феніл), де арил є незаміщеним або містить будь-який із замісників, визначених вище, та переважно являє

10 собою феніл, який є незаміщеним або містить до 4 замісників, переважно до 2 замісників, де замісники є однаковими або різними та незалежно вибрані з групи, що включає галоген, (наприклад, Cl або F), ціаногрупу, ціано-нижч. алкіл, (наприклад, ціанометил, ціаноетил та ціанопропіл-нижч. алкіл, нижч. алкоксигрупу, аміно-нижч. алкілсульфаніл, тио-нижч. алкіл, аміно-нижч. алкіл або аміно-нижч. алкоксигрупу, де аміногрупа в кожному випадку може бути

15 моно- або дизаміщеною, наприклад,  $\text{-(C}_1\text{-C}_7\text{)}_m\text{NR}_8\text{R}_9$ ; або  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_7\text{)}_m\text{NR}_8\text{R}_9$ ,

де

m дорівнює 0 або 1; та

$\text{R}_8$  та  $\text{R}_9$  можуть бути однаковими або різними та незалежно позначають H; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або пропіл; нижч. циклоалкіл, наприклад, циклопропіл або

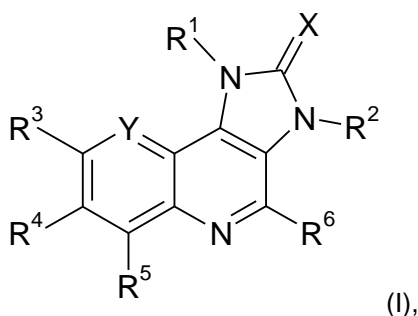
20  $\text{R}_8$  та  $\text{R}_9$  разом з атомом N утворюють 3- – 8-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 атоми азоту, кисню або сірки, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидинову групу, морфолініл, імідазолініл, піперазиніл або нижч. алкілпіперазиніл.

"Заміщений" також включає амінокарбоніл-нижч. алкіл, наприклад,  $\text{R}_8\text{R}_9\text{N-C(O)-CH}_2\text{-}$ , де  $\text{R}_8$  та  $\text{R}_9$  є такими, як визначено вище. "Заміщений" також включає гетероцикліл, гетероцикліл-нижч. алкіл, гетероцикліл-нижч. алкоксигрупу або гетероцикліл-нижч. алкансульфаніл, де

25 гетероцикліл в кожному випадку являє собою заміщене або незаміщене 3- – 8-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 атоми азоту, кисню або сірки, наприклад, імідазоліл, імідазолініл, піролідиніл, морфолініл, азетидиніл, піридил, піразоліл, піперидинову групу, піперидил, піперазиніл або нижч. алкілпіперазиніл. "Заміщений" також включає  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкіл, наприклад, циклопропіл або циклогексил; гідрокси- $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл, наприклад, гідроксициклогексил; гетероарил, що містить 4 або 6 кільцевих атомів та 1-4 кільцевих гетероатоми, вибраних з групи, що включає O, N та S, переважно фурил, 1,4-оксазиніл або піридил. "Заміщений" також включає  $\text{-NR}_8\text{R}_9$ , де  $\text{R}_8$  та  $\text{R}_9$  можуть бути однаковими або різними та незалежно позначають H; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або пропіл; нижч. циклоалкіл,

30 наприклад, циклопропіл; або  $\text{R}_8$  та  $\text{R}_9$  разом з атомом N можуть утворювати 3- – 8-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 атоми азоту, кисню або сірки, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидинову групу, морфолініл, імідазолініл, піперазиніл або нижч. алкілпіперазиніл.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I)



у якій

X позначає O або S;

Y позначає CH або N;

$\text{R}^1$  позначає заміщений або незаміщений 5-членний гетероарил;

$\text{R}^2$  позначає водень або нижч. алкіл;

$\text{R}^3$  позначає заміщений або незаміщений арил або гетероцикліл; та

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  позначають водень;

50 або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або проліків.

Для уникнення сумнівів відмітимо, що замісники приєднані тільки в хімічно можливих положеннях, спеціаліст в даній галузі техніки здатний без надмірних зусиль вирішити (за даними експерименту або теоретично), який напрям заміщення можливий, а якій неможливий. Наприклад, аміногрупи або гідроксигрупи з вільним атомом водню можуть бути нестабільними, якщо вони зв'язані з атомами вуглецю кратними, наприклад, олефіновими зв'язками.

Терміни "лікування" та "терапія" відносяться до профілактики або, переважно лікування, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, паліативне, виліковуюче, пом'якшуюче симптоми, послаблююче симптоми, регулююче кіназу та/або інгібуюче кіназу лікування зазначених захворювань, переважно зазначених нижче захворювань.

При використанні вище або нижче в даному винаході термін "застосування" (у формі дієслова або іменника) (що відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі), це включає один або більшу кількість наступних варіантів здійснення даного винаходу відповідно: застосування при лікуванні залежного від протеїн- або ліпідкінази захворювання та переважно залежного від PI3K захворювання, застосування для приготування фармацевтичних композицій, призначених для застосування при лікуванні залежного від протеїн- або ліпідкінази захворювання та переважно залежного від PI3K захворювання, способи застосування однієї або більшої кількості сполук формули (I) при лікуванні залежного від протеїн- або ліпідкінази захворювання та переважно залежного від PI3K захворювання, застосування фармацевтичних препаратів, що включають одну або більшу кількість сполук формули (I), для лікування залежного від протеїн- або ліпідкінази захворювання, однієї або більшої кількості сполук формули (I) для застосування при лікуванні залежного від протеїн- або ліпідкінази захворювання, якщо це є підходящим та доцільним та якщо не зазначене інше. Зокрема, захворювання, що підлягають лікуванню, та тим самим є кращими для "застосування" сполуки формули (I) вибрані з групи, що включає залежні від протеїн- або ліпідкінази ("залежні" також означає "підтримувані", а не тільки "істинно залежні") захворювання, зазначені в даному винаході, переважно проліферативні захворювання, зазначені в даному винаході, більш переважно будь-яка одна або більша кількість з цих та інших захворювань, які залежать від однієї або більшої кількості протеїн- або ліпідкіназ, таких як PI4K (фосфатидилінозит-4-кіназа) та/або кінази PI3 (фосфатидилінозит-3-кіназа), наприклад, інгібування надсімейства PI3K, яке включає PI3-альфа, PI3-бета, PI3-дельта, PI3-гама та mTOR, або одного або більшої кількості окремих представників цих кіназ, включаючи Vps34 (клас III PI3K), зв'язаного з кіназою PI3 сімейства протеїнкіназ (PIKK, клас IV PI3K), яке включає DNA-PK, ATM, ATR, hSMG-1 та mTOR або будь-якої комбінації, що включає дві або більшу їх кількість, або мутанта одного або більшої їх кількості, та таким чином сполуку формули (I) можна застосовувати при лікуванні залежного від ліпід- або протеїнкінази захворювання, переважно захворювання, залежного від одного або більшої кількості кіназ, зазначених вище та нижче, де (особливо у випадку аберантно сильно експресованих, конститутивно активованих та/або мutowаних кіназ або дефектного фосфорилування їх субстрату (субстратів)) зазначене залежне від кінази захворювання залежить від активності одного або більшої кількості зазначених кіназ або шляхів, у яких вони приймають участь.

Сполуки формули (I) мають цінні фармакологічні характеристики та застосовні для лікування залежних від ліпід- та/або протеїнкінази захворювань, наприклад, як лікарські засоби для лікування проліферативних захворювань.

В приведеному нижче детальному описі та варіантах здійснення, які слід розглядати незалежно, разом або в будь-якій комбінації або субкомбінації, даний винахід відноситься до сполуки формули (I), наприклад, у формі вільної основи або у формі солі приєднання з кислотою, у якій замісники є такими, як визначено в даному винаході.

Детальний опис винаходу

Для формули (I) нижче приведено детальний опис.

R<sup>1</sup>

Як зазначено вище в даному винаході, R<sup>1</sup> позначає 5-членний гетероарил, що має відповідне підходяще значення, як це зазначено вище для гетероарилу, та "5-членний" означає, що є 5 кільцевих атомів, один або більша кількість яких є гетероатомами, такими як азот, кисень або сірка. Такі 5-членні гетероарильні групи включають моноциклічні кільця, такі як піразоліл, тієніл, фурил, піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, імідазоліл, тетразоліл або тіадіазоліл, переважно піразоліл, кожне з яких є незаміщеним або заміщеним, наприклад, групами, перерахованими в даному винаході в розділі "заміщений".

В одному варіанті здійснення R<sup>1</sup> позначає піразоліл або ізоксазоліл, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним, наприклад, групами, перерахованими в даному винаході в розділі "заміщений".

В одному варіанті здійснення  $R^1$  позначає незаміщений або заміщений піразоліл або незаміщений або заміщений ізоксазоліл. Переважно, якщо піразоліл є заміщеним, переважно одним, двома або трьома замісниками та ізоксазоліл є заміщеним, переважно одним або двома замісниками, де в кожному випадку, зазначені замісники можуть, наприклад, бути незалежно

5 вибрані з групи, що включає галоген, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, незаміщену або заміщену нижч. алкіламіногрупу, незаміщений або заміщений алкокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений циклоалкеніл, незаміщений або заміщений карбамоїл-нижч. алкіл, нижч. моно- та

10 діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклікарбоніл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений гідрокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений карбокси-нижч. алкіл, галоген-нижч. алкіл, гідроксикарбоніл-нижч. алкіл, морфолінкарбонілакіл, гідроксигрупу або аміногрупу.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  позначає незаміщений ізоксазоліл.

15 В одному варіанті здійснення  $R^1$  позначає ізоксазоліл, що містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає галоген, нижч. алкіл, незаміщений або заміщений нижч. алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений циклоалкеніл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, заміщену або

20 незаміщену нижч. алкіламіногрупу, гідроксигрупу або аміногрупу. В одному варіанті здійснення  $R^1$  позначає ізоксазоліл, що містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає галоген, незаміщений або заміщений нижч. алкіл, незаміщений або заміщений нижч. алкеніл, незаміщений або заміщений нижч. алкініл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, гідроксигрупу або аміногрупу.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  позначає ізоксазоліл, що містить 1 або 2 замісники, вибрані з групи, що включає незаміщений нижч. алкіл, незаміщений нижч. алкеніл, незаміщений алкініл, незаміщений цикло-нижч. алкіл, гідроксигрупу або аміногрупу.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  позначає ізоксазоліл, що містить 1 або 2 однакових або різних незаміщених нижч. алкільних замісники (переважно  $C_1$ - $C_4$ -алкіл), таких як метил або етил, переважно метил.

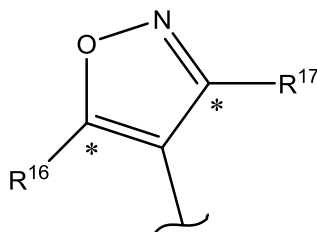
30 В одному варіанті здійснення, якщо  $R^1$  позначає незаміщений або заміщений ізоксазоліл, зазначений ізоксазоліл являє собою ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл або ізоксазол-5-іл.

Переважно, щоб замісник зазначеного заміщеного ізоксазолілу був зв'язаний з ізоксазолільним кільцем в альфа-положенні до кільцевого атому, який зв'язує ізоксазолільне кільце з рештою молекули (тобто альфа-положенням є положення в ізоксазолільному кільці, що знаходиться поряд з атомом ізоксазолільного кільця, який зв'язаний з імідазохіноліновим

35 фрагментом молекули). Атом ізоксазолільного кільця, який зв'язаний з рештою молекули (тобто з імідазохіноліновим фрагментом), є атомом вуглецю. Таким чином, кращими ізоксазолільними групами є альфа-заміщені ізоксазоліли. Для уникнення сумнівів відмітимо, що кільцевий атом в альфа-положенні може являти собою кільцевий атом вуглецю, азоту або

40 кисню та щонайменше одним атомом в альфа-положенні є атом вуглецю, але з міркувань валентності тільки альфа-атом вуглецю може бути заміщеним.

Один варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій  $R^1$  позначає незаміщений або заміщений ізоксазол-4-іл, таким чином,  $R^1$  в цьому варіанті здійснення описується групою формули (AB):



(AB)

де викривлена лінія вказує положення приєднання до решти частини молекули та альфа-положення зазначено атомами, відміченими символом \*, та

50  $R^{16}$  та  $R^{17}$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, галоген, незаміщений або заміщений нижч. алкіл (переважно  $C_1$ - $C_4$ -алкіл), незаміщений або заміщений нижч. алкеніл,

незаміщений або заміщений нижч. алкініл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, незаміщену або заміщену нижч. алкіламіногрупу, незаміщений або заміщений циклоалкіл або незаміщений або заміщений циклоалкеніл.

В одному варіанті здійснення  $R^{16}$  та  $R^{17}$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, галоген або незаміщений або заміщений нижч. алкіл (переважно  $C_1$ - $C_4$ -алкіл), такий як метил або етил.

В одному варіанті здійснення  $R^{16}$  та  $R^{17}$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, метил або етил.

В одному варіанті здійснення щонайменше один з  $R^{16}$  та  $R^{17}$  не позначає водень.

В одному варіанті здійснення даного винаходу  $R^1$  описується формулою (AB), приведеною вище; та

$R^{16}$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл (переважно метил або етил); та

$R^{17}$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл (переважно метил або етил).

В переважному варіанті здійснення даного винаходу  $R^1$  описується формулою (AB), приведеною вище; та

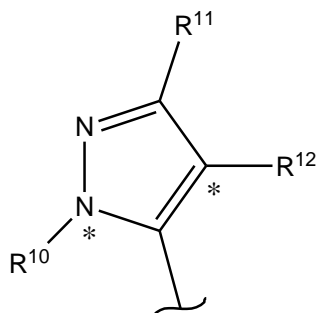
$R^{16}$  та  $R^{17}$  всі позначають метил.

Переважно, якщо  $R^1$  позначає незаміщений або заміщений піразоліл. Переважно, якщо піразоліл є заміщеним, переважно одним, двома або трьома замісниками, де зазначені замісники можуть, наприклад, бути незалежно вибраними з групи, що включає галоген, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, незаміщену або заміщену нижч. алкіламіногрупу, незаміщений або заміщений алкокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений циклоалкеніл, незаміщений або заміщений карбамоїл-нижч. алкіл, нижч. моно- та діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклікарбоніл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений гідрокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений карбокси-нижч. алкіл, галоген-нижч. алкіл, гідроксикарбоніл-нижч. алкіл, морфолінкарбонілалкіл, гідроксигрупу або аміногрупу.

Кращі замісники вибрані з групи, що включає галоген, нижч. алкіл, нижч. алкеніл, нижч. алкініл, цикло-нижч. алкіл, гідроксигрупу, аміногрупу, галоген-нижч. алкіл, 2-гідроксиетил, метоксиетил, гідроксикарбонілметил ( $\text{HOC(O)CH}_2$ -), діалкіламінокарбонілметил, наприклад, диметиламіно-карбонілметил ( $\text{Me}_2\text{NC(O)CH}_2$ -) або етилметиламінокарбонілметил ( $\text{EtMeNC(O)CH}_2$ -), (метоксиетил)(метил)амінокарбонілметил ( $((\text{MeOEt})(\text{Me})\text{NC(O)CH}_2$ -), азетидинілкарбонілметил, наприклад, 2-азетидин-1-іл-2-оксоетил, морфолінкарбонілметил, (4-метилпіперазин-1-іл)карбонілметил.

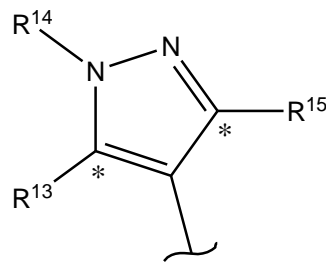
Краще, щоб замісник (якщо сполука є монозаміщеною) або щонайменше один із замісників (якщо містяться 2 або 3 замісники) був зв'язаний з піразольним кільцем в альфа-положенні до кільцевого атому, який зв'язує піразольне кільце з рештою молекули (тобто альфа-положенням є положення в піразольному кільці, що знаходиться поряд з атомом піразольного кільця, який зв'язаний з імідазохіноліноновим фрагментом молекули). Атом піразольного кільця, який зв'язаний з рештою молекули (тобто з імідазохіноліноновим фрагментом), переважно є атомом вуглецю. Таким чином, кращими піразольними групами є альфа-заміщені піразоліли. Для уникнення сумнівів відмітимо, що кільцевий атом в альфа-положенні може являти собою кільцевий атом вуглецю або азоту. Таким чином, один варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій  $R^1$  позначає групу, вибрану з групи, що включає:

Або



(A)

или



(B)

де викривлена лінія вказує положення приєднання до решти частини молекули та альфа-положення зазначено атомами, відміченими символом \*, та

5  $R^{10}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, незаміщений або заміщений нижч. алкіл, незаміщений або заміщений нижч. алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений циклоалкеніл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, заміщену або незаміщену нижч. алкіламіногрупу, гідроксигрупу або аміногрупу.

10 Краще, якщо  $R^{10}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, незаміщений або заміщений нижч. алкіл, незаміщений або заміщений нижч. алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, гідроксигрупу або аміногрупу.

Більш краще, якщо  $R^{10}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, незаміщений нижч. алкіл, незаміщений нижч. алкеніл, незаміщений алкініл, незаміщений цикло-нижч. алкіл, гідроксигрупу або аміногрупу.

15 Більш краще, якщо  $R^{10}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень або нижч. алкіл, такий як метил або етил.

20  $R^{11}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, галоген, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, незаміщену або заміщену нижч. алкіламіногрупу, незаміщений або заміщений алкокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або незаміщений або заміщений циклоалкеніл; незаміщений або заміщений карбамоїл-нижч. алкіл; нижч. моно- та діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений гетероциклілкарбоніл-нижч. алкіл.

25 Більш краще, якщо  $R^{11}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, незаміщений або заміщений нижч. алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл; галоген-нижч. алкіл, такий як трифторметил; гідрокси-нижч. алкіл, такий як гідроксиетил; алкокси-нижч. алкіл, такий як метоксиетил; карбамоїл-нижч. алкіл, такий як карбамоїлметил; нижч. моно- або діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл, такий як метилкарбамоїлметил, етилкарбамоїлметил, диметилкарбамоїлметил, етилметилкарбамоїлметил або діетилкарбамоїлметил; циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, такий як азетидинілкарбонілметил; або карбокси-нижч. алкіл, такий як карбоксиметил.

Більш краще, якщо  $R^{11}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, нижч. алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл або галоген-нижч. алкіл, такий як трифторметил.

35 Більш краще, якщо  $R^{11}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, метил, етил або трифторметил.

40  $R^{14}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений гідрокси-нижч. алкіл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, незаміщену або заміщену нижч. алкіламіногрупу, незаміщений або заміщений алкокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл; незаміщений або заміщений циклоалкеніл; незаміщений або заміщений карбамоїл-нижч. алкіл; нижч. моно- або діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений гетероциклілкарбоніл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений карбокси-нижч. алкіл.

45 Більш краще, якщо  $R^{14}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень або незаміщений або заміщений нижч. алкіл, такий як незаміщений або заміщений гідрокси-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений алкокси-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений карбамоїл-нижч. алкіл; нижч. моно- або діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений гетероциклілкарбоніл-нижч. алкіл; незаміщений або заміщений карбокси-нижч. алкіл.

50 Більш краще, якщо  $R^{14}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень; незаміщений нижч. алкіл, такий як метил, етил, пропіл або ізопропіл; гідрокси-нижч. алкіл, такий як гідроксиетил; алкокси-нижч. алкіл, такий як метоксиетил; карбамоїл-нижч. алкіл, такий як карбамоїлметил; нижч. моно- або діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл, такий як метилкарбамоїлметил, етилкарбамоїлметил, диметилкарбамоїлметил, етилметилкарбамоїлметил; діетилкарбамоїлметил або (метоксиетил)(метил)карбамоїлметил; циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, такий як азетидинілкарбонілметил; незаміщений або заміщений гетероциклілкарбоніл-нижч. алкіл, такий як морфолінілкарбоніл-нижч. алкіл або піперазинкарбоніл-нижч. алкіл; або карбокси-нижч. алкіл, такий як карбоксиметил.

60 Більш краще, якщо  $R^{14}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень; незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, незаміщений або заміщений галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл, 2-гідроксиетил,

метоксиетил, гідроксикарбонілметил ( $\text{HO}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), діалкіламінокарбонілметил, наприклад, диметиламіно-карбонілметил ( $\text{Me}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ) або етилметиламінокарбонілметил ( $\text{EtMeNC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), (метоксиетил)(метил)амінокарбонілметилметил ( $(\text{MeOEt})(\text{Me})\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), азетидинілкарбонілметил, наприклад, 2-азетидин-1-іл-2-оксоетил, морфолінкарбонілметил, наприклад, 4-морфолінкарбонілметил, (4-метилпіперазин-1-іл)карбонілметил.

Найбільш краще, якщо  $\text{R}^{14}$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, метил, етил, ізопропіл, трифторметил, 2-гідроксиетил, метоксиетил, гідроксикарбонілметил ( $\text{HO}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), диметиламінокарбонілметил ( $\text{Me}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), етилметиламінокарбонілметил ( $\text{EtMeNC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), (метоксиетил)(метил)амінокарбонілметилметил ( $(\text{MeOEt})(\text{Me})\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), 2-азетидин-1-іл-2-оксоетил, 4-морфолінкарбонілметил та (4-метилпіперазин-1-іл)карбонілметил.

$\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  та  $\text{R}^{15}$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, галоген, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, незаміщену або заміщену нижч. алкіламіногрупу, незаміщений або заміщений циклоалкіл або незаміщений або заміщений циклоалкеніл.

Більш краще, якщо  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  та  $\text{R}^{15}$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, галоген, такий як фтор, хлор, бром, або незаміщений або заміщений нижч. алкіл, такий як метил або етил.

Більш переважно  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  та  $\text{R}^{15}$  незалежно вибрані з групи, що включає водень, хлор, метил або етил.

Краще, якщо один з  $\text{R}^{10}$  та  $\text{R}^{12}$  не позначає водень.

Краще, якщо щонайменше один з  $\text{R}^{13}$  та  $\text{R}^{15}$  не позначає водень.

В одному варіанті здійснення даного винаходу  $\text{R}_1$  описується формулою (A) або (B), приведеною вище; та

$\text{R}^{10}$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил або етил);

$\text{R}^{11}$  позначає водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил) або фтор- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно трифторметил); та

$\text{R}^{12}$  позначає водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил);

$\text{R}^{13}$  позначає водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил);

$\text{R}^{14}$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил, етил або ізопропіл), 2-гідроксиетил, метоксиетил, гідроксикарбонілметил ( $\text{HO}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), диметиламіно-карбонілметил ( $\text{Me}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), діетиламінокарбонілметил ( $\text{Et}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), етилметиламінокарбонілметил ( $\text{EtMeNC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), (метоксиетил)(метил)-амінокарбонілметилметил ( $(\text{MeOEt})(\text{Me})\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), 4-морфолінкарбонілметил, (4-метилпіперазин-1-іл)карбонілметил, 2-азетидин-1-іл-2-оксоетил; та

$\text{R}^{15}$  позначає метил або хлор.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу  $\text{R}_1$  описується формулою (A), приведеною вище; та

$\text{R}^{10}$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил або етил);

$\text{R}^{11}$  позначає водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил) або фтор- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно трифторметил); та

$\text{R}^{12}$  позначає водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил).

У іншому варіанті здійснення даного винаходу  $\text{R}_1$  описується формулою (B), приведеною вище; та

$\text{R}^{13}$  позначає водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил);

$\text{R}^{14}$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (переважно метил, етил або ізопропіл), 2-гідроксиетил, метоксиетил, гідроксикарбонілметил ( $\text{HO}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), диметиламіно-карбонілметил ( $\text{Me}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), етилметиламінокарбонілметил ( $\text{EtMeNC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), (метоксиетил)(метил)амінокарбонілметилметил ( $(\text{MeOEt})(\text{Me})\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2-$ ), 2-азетидин-1-іл-2-оксоетил, 4-морфолін-карбонілметил та (4-метилпіперазин-1-іл)карбонілметил; та

$\text{R}^{15}$  позначає метил або хлор.

В одному варіанті здійснення  $\text{R}^1$  вибраний з групи, що включає 1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл, 2-етил-2Н-піразол-3-іл, 2-метил-2Н-піразол-3-іл, 2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл, 1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл, 1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл, 2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл, 1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл, 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл, 2-метил-5-трифторметил-2Н-піразол-3-іл, 1-гідроксикарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-диметиламінокарбонілметил-3-

метилпіразол-4-іл, 1-диметиламінокарбонілметил-3,5-диметилпіразол-4-іл, 1-діетиламінокарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-(2-гідроксиетил)-3-метилпіразол-4-іл, 1-(2-азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл, 1-(4-морфолін)-карбонілметил-3-

метилпіразол-4-іл, 3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл, 1-метил-3-хлорпіразол-4-іл, 1-(2-метоксиетил)-3,5-диметилпіразол-4-іл, 1-N-етил-N-

метиламінокарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл або 3,5-диметилізоксазол-4-іл.

У іншому варіанті здійснення  $R^1$  вибраний з групи, що включає 1,5-диметил-1H-піразол-4-іл, 2-етил-2H-піразол-3-іл, 2-метил-2H-піразол-3-іл, 2,5-диметил-2H-піразол-3-іл, 1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл, 2,4-диметил-2H-піразол-3-іл, 1,3-диметил-1H-піразол-4-іл, 1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл, 2-метил-5-трифторметил-2H-піразол-3-іл, 1-гідроксикарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-диметиламінокарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-диметиламінокарбонілметил-3,5-диметилпіразол-4-іл, 1-діетиламінокарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-(2-гідроксиетил)-3-метилпіразол-4-іл, 1-(2-азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл, 1-(4-морфолін)-карбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-метил-3-хлорпіразол-4-іл, 1-(2-метоксиетил)-3,5-диметилпіразол-4-іл.

$R^2$

В одному варіанті здійснення  $R^2$  переважно вибраний з групи, що включає водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або  $C_1$ - $C_4$ -алкеніл. Краще, якщо  $R^2$  вибраний з групи, що включає водень, метил, етил та пропеніл (переважно пропен-3-іл).

У іншому варіанті здійснення  $R^2$  переважно вибраний з групи, що включає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл. Найбільш краще, якщо  $R^2$  вибраний з групи, що включає водень, метил та етил.

$R^3$

$R^3$  позначає незаміщений або заміщений арил або незаміщений або заміщений гетероцикліл, визначений вище в даному винаході, кожен з яких, будучи заміщеним, містить один або більшу кількість, переважно 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає замісники, визначені в розділі "заміщений".

Якщо  $R^3$  позначає незаміщений або заміщений арил, он переважно являє собою  $C_6$ - $C_{10}$ -арил, який є незаміщеним або містить один або більшу кількість, переважно 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає замісники, визначені в розділі "заміщений".

Якщо  $R^3$  позначає арильну групу (переважно  $C_6$ - $C_{10}$ -арил, більш переважно феніл), тоді вона є незаміщеною або містить один або більшу кількість, переважно 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає замісники, визначені в розділі "заміщений".

Якщо група  $R^3$  являє собою арильну групу (переважно  $C_6$ - $C_{10}$ -арил, більш переважно феніл), тоді, якщо вона є заміщеною, замісники можна вибрати з групи, що включає галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод, переважно фтор; галоген-нижч. алкіл, переважно фторалкіл, переважно трифторметил; гідроксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу, переважно алкілзаміщену аміногрупу або гідроксиалкілзаміщену аміногрупу, наприклад, диметиламіногрупу або 2-гідроксиетиламіногрупу; циклічну аміногрупу, таку як азиридиніл або азетидиніл; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу або пропоксигрупу (наприклад, ізопропоксигрупу); гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-гідроксиетил; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксиетоксигрупу; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або ізопропіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, 2-ціаноетил або 3-ціанопропіл; амідиноу групу; N-гідроксиамідиноу групу; гідроксиамідиноу групу; алкоксиамідиноу групу; нітрогрупу; амідино-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідиноетил; або N-гідроксиамідино-нижч. алкіл, наприклад, 2-(N-гідроксиамідино)-етил; заміщений феніл або (переважно 1- або 2-)нафтил; сульфоніл; заміщений сульфоніл, наприклад, алкілзаміщений сульфоніл, такий як метансульфоніл; сульфонамідну групу, наприклад, N-метилсульфонамідну групу (або нижч. алкіламіносульфоніл або N, N-ди-нижч. алкіламіносульфоніл, наприклад, метиламіносульфоніл або диметиламіносульфоніл) або піролідин-1-сульфоніл; нижч. алкілсульфоніламіногрупу, наприклад, метилсульфоніламіногрупу; нижч. алкілсульфонілалкандііламіногрупу, наприклад, метилсульфоніл-метиламіногрупу; нижч. алкілсульфоніл-N-нижч. алкіламіногрупу, наприклад, метилсульфоніл-N-метиламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу, наприклад, 2,2-дифтор-[1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл, такий як нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл, такий як алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл; гетероцикл, наприклад, піразол; гетероцикліл-нижч. алкіл; гетероарил або гетероарил-нижч. алкіл.

В одному варіанті здійснення, якщо група  $R^3$  являє собою арильну групу (переважно  $C_6$ - $C_{10}$ -арил, більш переважно феніл), тоді, якщо вона є заміщеною, замісники можна вибрати з групи, що включає галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод, більш переважно фтор; галоген-нижч. алкіл, переважно фторалкіл, більш переважно трифторметил; гідроксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу, переважно алкілзаміщену аміногрупу або гідроксиалкілзаміщену аміногрупу, наприклад, диметиламіногрупу або 2-гідроксиетиламіногрупу; циклічну аміногрупу, таку як азиридиніл або азетидиніл; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу або етоксигрупу; гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-

гідроксиетил; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксиетоксигрупу; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або ізопропіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, 2-ціаноетил або 3-ціанопропіл; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; гідроксиаміногрупу; алкоксиаміногрупу; нітрогрупу; амідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідіноетил; або N-гідроксиамідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-(N-гідроксиамідіно)-етил; заміщений феніл або (переважно 1- або 2-)нафтил; сульфоніл; заміщений сульфоніл, наприклад, алкілзаміщений сульфоніл, такий як метансульфоніл; сульфонамідну групу, наприклад, N-метилсульфонамідну групу або піролідін-1-сульфоніл; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу, наприклад, 2,2-дифтор-[1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл, такий як нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл, такий як алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл; гетероцикл, наприклад, піразол; гетероцикліл-нижч. алкіл; гетероарил або гетероарил-нижч. алкіл.

В одному варіанті здійснення незаміщений або заміщений арил для  $R^3$  вибраний з групи, що включає феніл; гідроксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-гідроксифеніл; метоксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-метоксифеніл або 3,4-диметоксифеніл; етоксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-етоксифеніл або 3,4-діетоксифеніл; пропоксифеніл (наприклад, ізопропоксифеніл), такий як 3-пропоксифеніл (наприклад, 3-ізопропоксифеніл); метоксиетоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-етоксифеніл або 4-метокси-3-етоксифеніл, інший нижч. алкоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл, галогеналкоксифеніл, наприклад, фтор-(ізопропокси)-феніл, наприклад, 2-фтор-3-(ізопропокси)-феніл; гідроксиалкоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-гідроксифеніл; галогенгідроксифеніл, наприклад, фторгідроксифеніл, такий як 3-фтор-5-гідроксифеніл; гідроксигалогеналкілфеніл, наприклад, гідроксифторалкілфеніл, такий як 3-гідрокси-5-трифторметилфеніл; 2,2-дифторбензо[1,3]діоксолову групу; бензолсульфонамідну групу, наприклад, N-метилбензолсульфонамідну групу та N, N-диметилбензолсульфонамідну групу; 3-(піролідін-1-сульфоніл)-феніл, N-(фен-3-іл)-метансульфонамідну групу або N-метил-N-фен-3-ілметансульфонамідну групу; алкілсульфонілфеніл, наприклад, 3-метансульфонілфеніл; бензамідну групу наприклад, 2-, 3- або 4-бензамідну групу, 2-, 3- або 4-N-метилбензамідну групу або 2-, 3- або 4-N, N-диметилбензамідну групу; піразолфеніл, наприклад, 4-(піразол)-феніл або альтернативно (1H-піразол-1-іл)-феніл, переважно 4-(1H-піразол-1-іл)-феніл; імідазолфеніл, переважно (1H-імідазол-2-іл)феніл, переважно 4-(1H-імідазол-2-іл)феніл.

В одному варіанті здійснення незаміщений або заміщений арил для  $R^3$  вибраний з групи, що включає феніл; гідроксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-гідроксифеніл; метоксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-метоксифеніл або 3,4-диметоксифеніл; етоксифеніл, наприклад, 2-, 3- або 4-етоксифеніл або 3,4-діетоксифеніл; метоксиетоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-етоксифеніл або 4-метокси-3-етоксифеніл, інший нижч. алкоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл, гідроксиалкоксифеніл, наприклад, 3-метокси-4-гідроксифеніл; галогенгідроксифеніл, наприклад, фторгідроксифеніл, такий як 3-фтор-5-гідроксифеніл; гідроксигалогеналкілфеніл, наприклад, гідроксифторалкілфеніл, такий як 3-гідрокси-5-трифторметилфеніл; 2,2-дифторбензо[1,3]діоксолову групу; бензолсульфонамідну групу, наприклад, N-метилбензолсульфонамідну групу; 3-(піролідін-1-сульфоніл)-феніл, N-(фен-3-іл)-метансульфонамідну групу або N-метил-N-фен-3-ілметансульфонамідну групу; алкілсульфонілфеніл, наприклад, 3-метансульфонілфеніл; бензамідну групу наприклад, 2-, 3- або 4-бензамідну групу, 2-, 3- або 4-N-метилбензамідну групу або 2-, 3- або 4-N, N-диметилбензамідну групу; піразолфеніл, наприклад, 4-(піразол)-феніл або альтернативно (1H-піразол-1-іл)-феніл, переважно 4-(1H-піразол-1-іл)-феніл; імідазолфеніл, переважно (1H-імідазол-2-іл)феніл, переважно 4-(1H-імідазол-2-іл)феніл.

Якщо група  $R^3$  являє собою гетероцикліл або, переважно, гетероарил, зазначений гетероцикліл або гетероарил можна вибрати з групи, що включає індоліл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, піридил, піримідиніл (переважно піримідин-5-іл), 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, піразоліл, піразол-4-іл, піразиніл, хіноліл, хінол-3-іл, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он-6-іл, 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, 3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-b]піридин-6-іл, кожен з цих гетероциклічних радикалів є незаміщеним або заміщений одним або двома радикалами, вибраними з числа замісників, описаних в розділі "заміщений", переважно з групи, що включає галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод, більш переважно фтор або хлор; галоген-нижч. алкіл, переважно фторалкіл, більш переважно трифторметил; гідроксигрупу; аміногрупу, моно- або дизаміщену аміногрупу, переважно алкілзаміщену аміногрупу або гідроксиалкілзаміщену аміногрупу, наприклад, диметиламіногрупу або 2-гідроксиетиламіногрупу; циклічну аміногрупу, таку як азиридиніл або азетидиніл; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу або етоксигрупу; нижч. алкокси-нижч.



алкіл, наприклад, 2-метоксиетил; гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-гідроксиетил; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксиетоксигрупу; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або ізопропіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, 2-ціаноетил та 3-ціанопропіл; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідіноетил; або N-гідроксиамідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-(N-гідроксиамідіно)-етил; заміщений феніл або (переважно 1- або 2-) нафтил; сульфоніл; заміщений сульфоніл, наприклад, алкілзаміщений сульфоніл, такий як метансульфоніл; сульфонамідну групу, наприклад, N-метилсульфонамідну групу або піролідін-1-сульфоніл; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу, наприклад, 2,2-дифтор-[1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл, такий як нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл, такий як алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл; амінокарбоніلالкіл, такий як амінокарбоніл-нижч. алкіл, наприклад, амінокарбонілметил; N-монозаміщений амінокарбоніلالкіл, такий як N-нижч. алкіламінокарбоніл-нижч. алкіл, наприклад, метиламінокарбонілметил; N-дизаміщений амінокарбоніلالкіл, такий як N-ди-нижч. алкіламінокарбоніл-нижч. алкіл, наприклад, диметиламінокарбонілметил або інший N-дизаміщений амінокарбоніلالкіл, такий як 4-морфолінкарбонілметил. Гетероциклільна група також може бути заміщена іншим гетероциклом, наприклад, 3Н-тетразолілом (переважно 3Н-тетразол-5-ілом), піразолом, гетероцикліл-нижч. алкілом, гетероарилом або гетероарил-нижч. алкілом, визначеним в даному винаході.

Особливо кращі гетероциклічні групи, які можуть бути незаміщеними або заміщеними, включають індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1Н-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індоліл, піридил, піримідиніл, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, піразоліл, піразиніл, хіноліл, 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 1-(2-метоксиетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 2-диметиламіно-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 2-метокси-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 3-метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридиніл, 2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, 1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-*d*][1,3]оксазиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл та 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*d*][1,3]оксазиніл, кожен з цих гетероциклічних радикалів є незаміщеним або заміщений одним - двома радикалами, вибраними з числа замісників, описаних в розділі "заміщений", переважно з групи, що включає галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод, більш переважно фтор або хлор, більш переважно фтор; галоген-нижч. алкіл, переважно фторалкіл, більш переважно трифторметил; гідроксигрупу; аміногрупу, моно- або дизаміщену аміногрупу, переважно алкілзаміщену аміногрупу, гідроксиалкілзаміщену аміногрупу або алкоксиалкілзаміщену аміногрупу, наприклад, диметиламіногрупу, 2-гідроксиетиламіногрупу або 2-метоксиетиламіногрупу; циклічну аміногрупу, таку як азиридиніл, азетидиніл або піролідиніл; заміщену циклічну аміногрупу, наприклад, гідроксигрупу циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл, наприклад, амінометил, 2-аміноетил або 3-амінопропіл; алкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, метиламінометил, етиламінометил, метиламіноетил або етиламіноетил; діалкіламіно-нижч. алкіл, наприклад, диметиламінометил, диметиламіноетил, метилетиламінометил, метилетиламіноетил, діетиламінометил або діетиламіноетил; циклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропіламінометил, циклопропіламіноетил, циклобутиламінометил, циклобутиламіноетил, циклопентиламінометил або циклопентиламіноетил; дициклоалкіламіноалкіл, наприклад, дициклопропіламінометил, дициклопропіламіноетил, циклопропілциклобутиламінометил або циклопропілциклобутиламіноетил; алкілциклоалкіламіноалкіл, наприклад, циклопропілметиламінометил, циклопропілметиламіноетил, циклопропілетиламінометил або циклопропілетиламіноетил; нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу або пропілоксигрупу; циклоалкоксигрупу, наприклад, циклобутоксигрупу; нижч. алкоксиалкіл, наприклад, метоксиметил, метоксипропіл, етоксипропіл; гідрокси-нижч. алкіл, наприклад, гідроксиметил або 2-гідроксиетил; гідрокси-нижч. циклоалкіл, наприклад, гідроксициклопентил; гідрокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, гідроксиетоксигрупу; алкокси-нижч. алкоксигрупу, наприклад, метоксиетоксигрупу або етоксиетоксигрупу; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або ізопропіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл, наприклад, 2-ціаноетил, 2-ціанопропіл, 2-ціано-2-метилпропіл або 3-ціанопропіл; ціано-нижч. циклоалкіл, наприклад, ціаноциклобутил; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-амідіноетил; або N-гідроксиамідіно-нижч. алкіл, наприклад, 2-(N-гідроксиамідіно)-етил; нітрогрупу; карбоксигрупу; заміщений сульфоніл, наприклад, алкілзаміщений сульфоніл, такий як метансульфоніл; сульфонамідну групу, наприклад, N-метилсульфонамідну групу або піролідін-1-сульфоніл;

алкілсульфоніламіногрупу, наприклад, метилсульфоніламіногрупу; алкілсульфонілаалкіламіногрупу, наприклад, метилсульфонілметиламіногрупу; ациламіногрупу (що також називається алкілкарбоніламіногрупою), наприклад, ацетиламіногрупу; ацилалкіламіногрупу, наприклад, ацетилметиламіногрупу; алкілкарбоніламіноалкіл, наприклад, метилкарбоніламінометил; алкіламінокарбоніалкіл, наприклад, метиламінокарбонілметил; алкілкарбоніл-N-алкіламіногрупу, наприклад, метилкарбоніл-N-метиламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу, наприклад, 2,2-дифтор-[1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл, такий як нижч. алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл (що також називається амінокарбонілом); заміщений карбамоїл, такий як алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл або алкоксиалкілзаміщений карбамоїл (що також називається алкоксиалкіламінокарбонілом), наприклад, 2-метоксиетилкарбамоїл. Гетероциклільна група також може бути заміщена іншим заміщеним або незаміщеним гетероциклом, переважно 4- – 7-членним кільцем, таким як 1Н-тетразоліл (переважно 1Н-тетразол-5-іл), піразол, імідазол, триазол, азетидиніл, піролідиніл, піперазиніл, метилпіперазиніл, етилпіперазиніл, триазолоніл, метилімідазоліл або морфолінова група. Гетероциклільна група також може бути заміщена гетероцикліл-нижч. алкілом, гетероарилом або гетероарил-нижч. алкілом, визначеним нижче в даному винаході.

В одному варіанті здійснення  $R^3$  позначає гетероцикліл. У іншому варіанті здійснення  $R^3$  позначає гетероцикліл, який являє собою гетероарил. В одному варіанті здійснення зазначений гетероцикліл або гетероарил являє собою моноциклічне 6-членне кільце, у якому 1 або 2 кільцевих гетероатоми є атомами азоту. В переважному варіанті здійснення  $R^3$  позначає моноциклічний 6-членний гетероарил, у якому 1 або 2 кільцевих гетероатоми є атомами азоту. В одному варіанті здійснення  $R^3$  позначає піридил, піримідиніл або піразиніл, кожен з яких незалежно є незаміщеним або заміщеним. В одному варіанті здійснення  $R^3$  позначає піридил або піримідиніл, кожен з яких незалежно є незаміщеним або заміщеним. В одному варіанті здійснення  $R^3$  позначає незаміщений або заміщений піридил (переважно пірид-3-іл або піридил-5-іл). У іншому варіанті здійснення  $R^3$  позначає незаміщений або заміщений піримідиніл (переважно піримідин-5-іл).

В одному варіанті здійснення зазначений піримідиніл (переважно піримідин-5-іл) є незаміщеним або заміщеним, переважно заміщеним. Будучи заміщеним, зазначений піримідиніл, переважно є заміщеним в положеннях 2, 4 або 2 та 4 піримідинового кільця. Звичайно, будучи монозаміщеним, піримідинове кільце заміщене в положенні 2 та, будучи дизаміщеним, в положеннях 2 та 4.

Будучи заміщеним, зазначений піримідиніл заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає:

ди-нижч. алкіламіногрупу, діалкоксигрупу, алкіламіногрупу, алкоксигрупу, циклоаміногрупу.

В одному варіанті здійснення гетероцикліл або гетероарил для  $R^3$  являє собою піридил, переважно пірид-3-іл або пірид-5-іл - обидва ці терміни означають, що піридинове кільце зв'язане з рештою імідазохінолінонового фрагменту молекули формули (I) за допомогою піридинового атома вуглецю, яким є атом, що отримують після відрахунку 3 атомів або 5 атомів вздовж піридинового кільця, починаючи від атому азоту піридинового кільця, який є першим. В одному варіанті здійснення зазначений піридил (переважно пірид-3-іл або пірид-5-іл) є незаміщеним або заміщеним, переважно заміщеним. Будучи заміщеним, зазначений піридиніл, переважно заміщений в положеннях 5, 6 або 5 та 6 піридинового кільця (у випадку піридин-3-ілу).

Будучи заміщеним, зазначений піридил заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає:

нижч. алкіл, нижч. алкоксигрупу, циклоалкоксигрупу, галогеналкіл, циклоалкілалкоксигрупу, алкоксиалкіл, алкоксиалкоксигрупу, бензилоксиалкоксигрупу, гідроксиалкіл, гідроксициклоалкіл, гідроксифторалкіл, аміноалкіл, алкілсульфоніл, гідроксиалкоксигрупу, алкоксикарбоніл, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, циклоалкіламіногрупу, N-алкіл-N-циклоалкіламіногрупу, галоген, дейтероалкоксиалкіл, галогеналкоксигрупу, циклоаміногрупу, заміщену циклічним простим ефіром аміногрупу, гідроксициклоаміногрупу, нижч. алкоксициклоаміногрупу, гідроксиалкіламіногрупу, аміногалоген-нижч. алкіл, дейтеро-нижч. алкіламіногрупу, ціаноалкіл, ціаноциклоалкіл, карбамоїл, піперазиніл, алкілсульфонамідну групу, діалкілсульфонамід, алкілсульфонамід, діалкілсульфонамід(алкіл), 3Н-тетразол-5-іл, алкілкарбоніламіноалкіл, алкілкарбоніл-N-алкіламіногрупу, нітрогрупу, алкіламінокарбоніалкіл, алкоксиалкіламінокарбоніл, морфолініл, 1Н-піразоліл, заміщений нижч. алкілом (1Н-імідазол-1-іл).

В одному варіанті здійснення особливо кращий незаміщений або заміщений гетероциклі або гетероарил для  $R^3$  вибраний з групи, що включає:

піридил, наприклад, пірид-2-іл, пірид-3-іл або пірид-4-іл; переважно пірид-3-іл;

алкілпіридил, переважно нижч. алкілпіридил, наприклад, метилпіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метилпіридил, переважно 2-метилпіридил або 3-метилпіридил, переважно 2-метилпірид-5-ил або 3-метилпірид-5-ил;

алкоксипіридил, переважно нижч. алкоксипіридил, наприклад, метоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метоксипіридил, переважно 2-метоксипіридил або 3-метоксипіридил (переважно 2-метоксипіридин-5-іл, 3-метоксипіридин-5-іл); етоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-етоксипіридил, переважно 2-етоксипіридил або 3-етоксипіридил (переважно 3-етоксипірид-5-ил, 2-етоксипірид-5-ил, 2-етоксипірид-4-іл); пропоксипіридил, наприклад, н-пропоксипіридил або ізопропоксипіридил (переважно 6-(н-пропокси)пірид-3-іл або 3-(ізопропокси)піридин-5-іл або 2-(ізопропокси)піридин-4-іл);

циклоалкоксипіридил, наприклад, циклобутоксипіридил, переважно 3-циклобутоксипіридил (переважно 3-циклобутоксипірид-5-ил);

(галогеналкокси)піридил, наприклад, (галогенізопропокси)піридил, такий як 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-піридил (переважно 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-пірид-5-ил) або 3-(2-фторетан-1-ілокси)-піридил (переважно 3-(2-фторетан-1-ілокси)-пірид-5-ил) або 3-(диформетилокси)-піридил (переважно 3-(диформетилокси)-пірид-5-ил);

циклоалкілалкоксипіридил, наприклад, циклопропілметоксипіридил, переважно 2-циклопропілметоксипіридил (переважно 2-циклопропілметоксипірид-5-ил);

алкоксиалкілпіридил, наприклад, етоксиметилпіридил, 2-метоксиметилпіридил (переважно 2-метоксиметилпірид-5-ил) або 3-метоксиметилпіридил (переважно 3-метоксиметилпірид-5-ил) або 3-(2-метоксипроп-2-іл)піридил (переважно 3-(2-метоксипроп-2-іл)пірид-5-ил або 3-(2-етоксипроп-2-іл)піридил (переважно 3-(2-етоксипроп-2-іл)пірид-5-ил);

алкоксиалкоксипіридил, переважно метоксиетоксипіридил, наприклад, 3-(2-метоксиетокси)піридил або 2-(2-метоксиетокси)піридил (переважно 3-(2-метоксиетокси)пірид-5-ил або 2-(2-метоксиетокси)пірид-5-ил);

(алкіл)(алкоксиалкокси)піридил, переважно (нижч. алкіл)(нижч. алкоксиалкокси)піридил, такий як (метил)(метоксиетокси)піридил, наприклад, (2-метил)-(3-(2-метоксиетокси))піридил (переважно (2-метил)-(3-(2-метоксиетокси))пірид-5-ил);

бензилоксиалкоксипіридил, переважно бензилоксиетоксипіридил або бензилоксипропоксипіридил, наприклад, 2-бензилоксиетоксипіридил або 3-бензилоксипропоксипіридил (переважно 2-бензилоксиетоксипірид-5-ил або 3-бензилоксипропоксипірид-5-ил);

гідроксиалкілпіридил, наприклад, гідроксиметилпіридил, переважно 2-(гідроксиметил)-піридил (переважно 2-гідроксиметилпірид-5-ил) або гідроксиетилпіридил, переважно 3-(1-гідроксиетил)-піридил (переважно 3-(1-гідроксиетил)пірид-5-ил) або гідроксипентилпіридил (що альтернативно називається 1-гідрокси-1-етилпропілом), такий як 3-(3-гідроксипентил)-піридил, переважно 3-(3-гідроксипент-3-ил)піридил (переважно 3-(3-гідроксипент-3-ил)пірид-5-ил) або гідроксипропілпіридил, переважно 3-(2-гідроксипроп-2-іл)-піридил (переважно 3-(2-гідроксипроп-2-іл)пірид-5-ил) або гідрокси-1,1-диметилетилпіридил, переважно 3-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-піридил (переважно 3-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)пірид-5-ил);

гідроксициклоалкілпіридил, наприклад, гідрокси-нижч. циклоалкілпіридил, переважно 3-(1-гідроксициклопентил)-піридил (переважно 3-(1-гідроксициклопентил)-пірид-5-ил);

гідроксифторалкілпіридил, наприклад, гідроксифторпропілпіридил, переважно 3-(1,3-дифтор-2-гідроксипроп-2-іл)-піридил (переважно 3-(1,3-дифтор-2-гідроксипроп-2-іл)пірид-5-ил);

аміноалкілпіридил, наприклад, амінометилпіридил, переважно 3-(амінометил)-піридил (переважно 3-амінометилпірид-5-ил);

алкілсульфонілпіридил, наприклад, метансульфонілпіридил, переважно 3-метансульфонілпіридил (переважно 3-метансульфонілпірид-5-ил);

гідроксиалкоксипіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетокси)-піридил або 2-(3-гідроксипропокси)-піридил (переважно 2-(2-гідроксиетокси)-пірид-5-ил або 2-(3-гідроксипропокси)-пірид-5-ил);

алкоксикарбонілпіридил, наприклад, метоксикарбонілпіридил, переважно 2-метоксикарбонілпіридил (переважно 2-метоксикарбонілпірид-5-ил);

амінопіридил, наприклад, 2- або 3-амінопіридил (переважно 2-амінопірид-5-ил або 3-амінопірид-5-ил);

алкіламінопіридил, наприклад, нижч. алкіламінопіридил, переважно метиламінопіридил, такий як 2-метиламінопіридил, 3-метиламінопіридил або етиламінопіридил, такий як 2-етиламінопіридил (переважно 2-метиламінопірид-5-ил, 3-метиламінопірид-5-ил або 3-



(алкокси)(дейтероалкоксиалкіл)піридил, наприклад, (етокси)-  
(тридейтерометоксиметил)піридил, такий як 3-етокси-2-тридейтеро-метоксиметилпіридил  
(переважно 3-етокси-2-тридейтерометоксиметилпірид-5-ил);

(алкокси)(гідроксиалкіл)піридил, наприклад, (ізопропокси)(гідроксиметил)-піридил, такий як  
5 3-ізопропокси-2-гідроксиметилпіридил (переважно 3-ізопропокси-2-гідроксиметилпірид-5-ил) або  
(метокси)(гідроксиметил)піридил, такий як 3-метокси-2-гідроксиметилпіридил (переважно 3-  
метокси-2-гідроксиметилпірид-5-ил) або 2-метокси-3-гідроксиметилпіридил (переважно 2-  
метокси-3-гідроксиметилпірид-5-ил) або (етокси)(гідроксиметил)піридил, такий як 3-етокси-2-  
гідроксиметилпіридил (переважно 3-етокси-2-гідроксиметилпірид-5-ил);

10 (галогеналкокси)(алкіл)піридил, наприклад, (галогенізопропокси)-(метил)піридил, такий як 3-  
(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(метил)-піридил (переважно 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-  
(метил)-пірид-5-ил);

(галогеналкокси)(гідроксиалкіл)піридил, наприклад, (галогенізопропокси)-  
(гідроксиметил)піридил, такий як 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(гідроксиметил)-піридил  
15 (переважно 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(гідроксиметил)-пірид-5-ил);

(алкоксиалкокси)(гідроксиалкіл)піридил, переважно (нижч. алкокси-нижч. алкокси)(гідрокси-  
нижч. алкіл)піридил, наприклад, (метоксиетокси)(гідроксиметил)піридил, такий як 3-  
метоксиетокси-2-гідроксиметилпіридил (переважно 3-метоксиетокси-2-гідроксиметилпірид-5-  
ил);

20 (алкіл)(алкіламіно)піридил, наприклад, (нижч. алкіл)(нижч. алкіламіно)піридил, переважно  
(метил)(етиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-етиламінопіридил (переважно 2-метил-3-  
етиламінопірид-5-ил) або (метил)(метиламіно)піридил, такий як 3-метил-2-метиламінопіридил  
(переважно 3-метил-2-метиламінопірид-5-ил) або (етил)(етиламіно)піридил, такий як 2-етил-3-  
етиламінопіридил (переважно 2-метил-3-етиламінопірид-5-ил) або  
25 (етил)(ізопропіламіно)піридил, такий як 2-етил-3-ізопропіламінопіридил (переважно 2-етил-3-  
ізопропіламінопірид-5-ил);

(алкіл)(діалкіламіно)піридил, наприклад, (нижч. алкіл)(ди-нижч. алкіламіно)піридил,  
переважно (метил)(N-метил-N-етиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-(N-метил-N-етиламіно)-  
піридил (переважно 2-метил-3-(N-метил-N-етиламіно)-пірид-5-ил) або (метил)(N, N-  
30 диметиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-(N, N-диметиламіно)-піридил (переважно 2-метил-3-  
(N, N-диметиламіно)-пірид-5-ил);

циклоамінопіридил, наприклад, азетидинілпіридил, переважно 2-азетидин-1-ілпіридиніл  
(переважно 2-азетидин-1-ілпіридин-5-іл) або 3-азетидин-1-ілпіридиніл (переважно 3-азетидин-1-  
ілпіридин-5-іл) або піролідинілпіридил, переважно 2-піролідиніл-1-ілпіридиніл (переважно 2-  
35 піролідиніл-1-ілпіридин-5-іл);

заміщений циклічним простим ефіром амінопіридил, наприклад,  
тетрагідропіранамінопіридил, переважно 2-(тетрагідропіран-4-іламіно)-піридил (переважно 2-  
(тетрагідропіран-4-іламіно)піридил-5-іл);

гідроксициклоамінопіридил, такий як гідроксипіролідинілпіридил, наприклад, 3-  
40 гідроксипіролідин-1-ілпіридиніл (переважно 6-(3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл, більш  
переважно, 6-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл або 6-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-  
піридин-3-іл;

нижч. алкоксциклоамінопіридил, такий як метоксипіролідинілпіридил, наприклад, 3-  
метоксипіролідин-1-ілпіридиніл (переважно 6-(3-метоксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл, більш  
45 переважно, 6-((R)-3-метоксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл або 6-((S)-3-метоксипіролідин-1-іл)-  
піридин-3-іл;

гідроксиалкіламінопіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетиламіно)-піридил (переважно 2-(2-  
гідроксиетиламіно)-пірид-5-ил);

(алкіл)(гідрокси)піридил, переважно (нижч. алкіл)(гідрокси)піридил, наприклад, 2-(метил)-3-  
50 (гідрокси)-піридил (переважно 2-(метил)-3-(гідрокси)-пірид-5-ил) або 2-(етил)-3-(гідрокси)-  
піридил (переважно 2-(етил)-3-(гідрокси)-пірид-5-ил);

(гідроксиалкіл)(алкіламіно)піридил, переважно (гідрокси-нижч. алкіл)(нижч.  
алкіламіно)піридил, такий як (гідроксиметил)(етиламіно)-піридил, наприклад, 2-(гідроксиметил)-  
3-(етиламіно)-піридил (переважно 2-(гідроксиметил)-3-(етиламіно)-пірид-5-ил) або такий як  
55 (гідроксиметил)(метиламіно)-піридил, наприклад, 2-(гідроксиметил)-3-(метиламіно)-піридил  
(переважно 2-(гідроксиметил)-3-(метиламіно)-пірид-5-ил) 3-(гідроксиметил)-2-(метиламіно)-  
піридил (переважно 3-(гідроксиметил)-2-(метиламіно)-пірид-5-ил);

(гідроксиалкіл)(аміно)піридил, переважно (гідрокси-нижч. алкіл)(аміно)піридил, такий як  
(гідроксиметил)(аміно)-піридил, наприклад, 3-(гідроксиметил)-2-(аміно)-піридил (переважно 3-  
60 (гідроксиметил)-2-(аміно)-пірид-5-ил);

- (алкоксиалкіл)(алкіламіно)піридил, переважно (нижч. алкокси-нижч. алкіл)(нижч. алкіламіно)піридил, такий як (метоксиметил)(етиламіно)-піридил, наприклад, 2-(метоксиметил)-3-(етиламіно)-піридил (переважно 2-(метоксиметил)-3-(етиламіно)-пірид-5-ил) або такий як (метоксиметил)-(метиламіно)-піридил, наприклад, 2-(метоксиметил)-3-(метиламіно)-піридил (переважно 2-(метоксиметил)-3-(метиламіно)-пірид-5-ил або такий як (етоксиметил)(етиламіно)-піридил, наприклад, 3-(етоксиметил)-2-(етиламіно)-піридил (переважно 3-(етоксиметил)-2-(метиламіно)-пірид-5-ил;
- (алкоксиалкіл)(аміно)піридил, переважно (алкокси-нижч. алкіл)(аміно)піридил, такий як (етоксиметил)(аміно)-піридил, наприклад, 3-(етоксиметил)-2-(аміно)-піридил (переважно 3-(етоксиметил)-2-(аміно)-пірид-5-ил) або (метоксиметил)(аміно)-піридил, наприклад, 3-(метоксиметил)-2-(аміно)-піридил (переважно 3-(метоксиметил)-2-(аміно)-пірид-5-ил);
- аміногалоген-нижч. алкілпіридил, наприклад, аминотрифторметилпіридил, переважно 2-аміно-3-трифторметилпіридил (переважно 2-аміно-3-трифторметилпірид-5-ил);
- алкіламіногалогеналкілпіридил, такий як нижч. алкіламіногалоген-нижч. алкілпіридил, наприклад, метиламінотрифторметилпіридил, переважно 2-метиламіно-3-трифторметилпіридил (переважно 2-метиламіно-3-трифторметилпірид-5-ил) або, наприклад, етиламінотрифторметилпіридил, переважно 2-етиламіно-3-трифторметилпіридил (переважно 2-етиламіно-3-трифторметилпірид-5-ил);
- галогеналкілдейтеро-нижч. алкіламінопіридил, наприклад, трифторметил-тридейтерометиламінопіридил, переважно 3-трифторметил-2-тридейтерометиламінопіридил (переважно 3-трифторметил-2-тридейтерометиламінопірид-5-ил);
- галогеналкілпіридиніл, переважно галоген-нижч. алкілпіридил, переважно, 2-, 3- або 4-трифторметилпіридил, найбільш переважно 2-трифторметилпіридил (переважно 2-трифторметилпірид-5-ил);
- ціаноалкілпіридиніл, переважно ціано-нижч. алкілпіридил, переважно, ціанопропілпіридил, найбільш переважно 2-ціанопроп-2-ілпіридил (переважно 3-(2-ціанопроп-2-іл)-пірид-5-ил);
- ціаноциклоалкілпіридиніл, переважно ціано-нижч. циклоалкілпіридил, переважно, ціаноциклобутилпіридил, найбільш переважно 1-ціаноциклобутилпіридил (переважно 3-(1-ціаноциклобутил)-пірид-5-ил);
- галогенпіридил, переважно фторпіридил, переважно 2-фторпіридил (переважно 2-фторпірид-3-іл або 2-фторпірид-4-іл);
- галогеналкоксипіридил, наприклад, фторметоксипіридил, такий як 3-фтор-2-метоксипіридил (переважно 3-фтор-2-метоксипірид-5-ил);
- карбамоїлпіридил, переважно 2-(карбамоїл)піридил (переважно 2-(карбамоїл)пірид-5-ил);
- алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл, переважно 2-(метилкарбамоїл)піридил (переважно 2-(метилкарбамоїл)пірид-5-ил);
- піперазинілпіридил, наприклад, 1-піперазинілпіридил, переважно 2-(1-піперазиніл)піридил (переважно 2-(1-піперазиніл)пірид-5-ил); N-алкілпіперазинілпіридил, такий як N-нижч. алкілпіперазинілпіридил, наприклад, N-метилпіперазинілпіридил, переважно 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридил (переважно 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-пірид-5-ил);
- алкілсульфонамідопіридил, такий як нижч. алкілсульфонамідопіридил, переважно метилсульфонамідопіридил, наприклад, 3-(метилсульфоніламідо)-піридил (переважно 3-(метилсульфоніламідо)-піридин-5-іл);
- діалкілсульфонамідопіридил, такий як ди-нижч. алкілсульфонамідопіридил, переважно диметилсульфонамідопіридил, наприклад, 3-(диметилсульфонамідопіридин-5-іл);
- (алкілсульфонамідопіридин-5-іл)(алкіл)піридил, такий як (нижч. алкілсульфонамідопіридин-5-іл)(нижч. алкіл)піридил, переважно (метилсульфоніламідо)(метил)піридил, наприклад, 3-(метилсульфоніламідо)(метил)піридил (переважно 3-(метилсульфоніламідо)-2-метилпіридин-5-іл);
- (алкілсульфонамідопіридин-5-іл)(галоген)піридил, такий як (нижч. алкілсульфонамідопіридин-5-іл)(нижч. алкіл)піридил, переважно (метилсульфоніламідо)(хлор)піридил, наприклад, 3-(метилсульфоніламідо)(хлор)піридил (переважно 3-(метилсульфоніламідо)-2-хлорпіридин-5-іл);
- (алкілсульфонамідопіридин-5-іл)(алкіл)піридил, такий як (нижч. алкілсульфонамідопіридин-5-іл)(нижч. алкіл)піридил, переважно (метилсульфоніламідо)(метил)піридил, наприклад, 3-(метилсульфоніламідо)(метил)піридил (переважно 3-(метилсульфоніламідо)-2-метилпіридин-5-іл);
- діалкілсульфонамідопіридин-5-іл(алкіл)піридил, такий як ди-нижч. алкілсульфонамідопіридин-5-іл(нижч. алкіл)піридил, переважно диметилсульфонамідопіридин-5-іл(метил)піридил, наприклад, 3-(диметилсульфонамідопіридин-5-іл)(метил)піридил (переважно 3-(диметилсульфонамідопіридин-5-іл)(метил)піридин-5-іл);



(алкокси)(амінокарбоніл)піридил, такий як (нижч. алкокси)(амінокарбоніл)-піридил, наприклад, (метокси)(амінокарбоніл)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(амінокарбоніл)піридил (переважно 2-(метокси)-3-(амінокарбоніл)піридин-5-іл);

5 (алкокси)(гідроксикарбоніл)піридил, такий як (нижч. алкокси)(гідроксикарбоніл)піридил, наприклад, (метокси)(гідроксикарбоніл)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(гідроксикарбоніл)піридил (переважно 2-(метокси)-3-(гідроксикарбоніл)піридин-5-іл);

морфолінілпіридиніл, такий як морфолін-4-ілпіридиніл, наприклад, 3-морфолін-4-ілпіридиніл, переважно 3-морфолін-4-ілпіридин-5-іл;

10 (1Н-піразоліл)-піридиніл, такий як (1Н-піразол-1-іл)-піридиніл, переважно 2-(1Н-піразол-1-іл)-піридиніл, переважно (1Н-піразол-1-іл)-піридин-5-іл;

заміщений нижч. алкілом (1Н-імідазол-1-іл)-піридиніл, такий як метилзаміщений (1Н-імідазол-1-іл)-піридиніл, наприклад, (2-метил-1Н-імідазол-1-іл)-піридиніл, переважно (2-метил-1Н-імідазол-1-іл)-піридин-5-іл;

піримідиніл, переважно піримідин-5-іл;

15 ди-нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2- або 4-диметиламінопіримідиніл, переважно 2-диметиламінопіримідиніл (переважно 2-диметиламінопіримідин-5-іл);

алкоксипіримідиніл, переважно метоксипіримідиніл або етоксипіримідиніл, наприклад, 2-метоксипіримідиніл або 2-етоксипіримідиніл (переважно 2-метоксипіримідин-5-іл або 2-етоксипіримідин-5-іл);

20 діалкоксипіримідиніл, переважно ди-метоксипіримідиніл, наприклад, 2,4-диметоксипіримідиніл або (переважно 2,4-диметоксипіримідин-5-іл);

(алкіламіно)(алкокси)піримідиніл, переважно (нижч. алкіламіно)(нижч. алкокси)піримідиніл, наприклад, (метиламіно)(метокси)піримідиніл або (етиламіно)(метокси)піримідиніл, наприклад, 2-(метиламіно)-4-(метокси)піримідиніл або 2-(етиламіно)-4-(метокси)піримідиніл (переважно 2-

25 (метиламіно)-4-(метокси)піримідин-5-іл або 2-(етиламіно)-4-(метокси)-піримідин-5-іл);

циклоамінопіримідиніл, наприклад, піролідінілпіримідиніл, переважно 2-(піролідініл)-піримідиніл (переважно 2-(піролідініл)піримідин-5-іл);

амінопіримідиніл, переважно 2-амінопіримідиніл (переважно 2-амінопіримідин-5-іл);

30 алкіламінопіримідиніл, переважно нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2-метиламінопіримідиніл (переважно 2-метиламінопіримідин-5-іл);

діалкіламінопіримідиніл, переважно ди-нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2-

1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл (переважно 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл);

35 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл (переважно 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл);

піразиніл;

піразоліл, наприклад, піразол-4-іл;

заміщений піразоліл, наприклад, гідроксиалкілпіразоліл, переважно 1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразоліл (переважно 1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразол-4-іл) або 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-

40 етил]-1Н-піразоліл (переважно 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразол-4-іл);

хінолініл (переважно хінолін-3-іл);

2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл;

1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл;

45 1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл (переважно 1,3-диметил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл, 1-етил-3-метил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл або 1-(2-метоксиетил)-3-

метил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл; 3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, наприклад, (3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, (2-метил)-

(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, (2-метокси)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, (2-диметиламіно)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл;

3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл, наприклад, (3-метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл;

1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, наприклад, 1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-6-іл;

1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, наприклад, 1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-6-іл;

2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-*d*][1,3]оксазиніл, наприклад, 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-*d*][1,3]оксазин-6-іл, переважно 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-*d*][1,3]оксазиніл, переважно 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-*d*][1,3]оксазин-6-іл;

3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазиніл, наприклад, 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-іл, переважно 4-метил-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазиніл, переважно 4-

60 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, переважно 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл;



2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-d][1,3]оксазиніл, наприклад, 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-d][1,3]оксазин-7-іл, переважно 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-d][1,3]оксазиніл, переважно 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-d][1,3]оксазин-7-іл.

У іншому варіанті здійснення особливо кращий незаміщений або заміщений гетероциклі або гетероарил для  $R^3$  вибраний з групи, що включає:

піридил, наприклад, пірид-2-іл, пірид-3-іл або пірид-4-іл;

алкілпіридил, переважно нижч. алкілпіридил, наприклад, метилпіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метилпіридил, переважно 2-метилпіридил або 3-метилпіридил, переважно 2-метилпірид-5-ил або 3-метилпірид-5-ил;

алкоксипіридил, переважно нижч. алкоксипіридил, наприклад, метоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-метоксипіридил, переважно 2-метоксипіридил або 3-метоксипіридил (переважно 2-метоксипіридин-5-іл, 3-метоксипіридин-5-іл); етоксипіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-етоксипіридил, переважно 2-етоксипіридил або 3-етоксипіридил (переважно 3-етоксипірид-5-ил, 2-етоксипірид-5-ил, 2-етоксипірид-4-іл); пропоксипіридил, наприклад, н-пропоксипіридил або ізопропоксипіридил (переважно 6-(н-пропокси)пірид-3-іл або 3-(ізопропокси)піридин-5-іл);

циклоалкілалкоксипіридил, наприклад, циклопропілметоксипіридил, переважно 2-циклопропілметоксипіридил (переважно 2-циклопропілметоксипірид-5-ил);

алкоксиалкілпіридил, наприклад, етоксиметилпіридил, 2-метоксиметилпіридил (переважно 2-метоксиметилпірид-5-ил);

алкоксиалкоксипіридил, переважно метоксиетоксипіридил, наприклад, 3-(2-метоксиетокси)піридил або 2-(2-метоксиетокси)піридил (переважно 3-(2-метоксиетокси)пірид-5-ил або 2-(2-метоксиетокси)пірид-5-ил);

бензилоксиалкоксипіридил, переважно бензилоксиетоксипіридил або бензилоксипропоксипіридил, наприклад, 2-бензилоксиетоксипіридил або 3-бензилоксипропоксипіридил (переважно 2-бензилоксиетоксипірид-5-ил або 3-бензилоксипропоксипірид-5-ил);

гідроксиалкілпіридил, наприклад, гідроксиметилпіридил, переважно 2-(гідроксиметил)піридил (переважно 2-гідроксиметилпірид-5-ил);

алкілсульфонілпіридил, наприклад, метансульфонілпіридил, переважно 3-метансульфонілпіридил (переважно 3-метансульфонілпірид-5-ил);

гідроксиалкоксипіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетокси)піридил або 2-(3-гідроксипропокси)піридил (переважно 2-(2-гідроксиетокси)пірид-5-ил або 2-(3-гідроксипропокси)пірид-5-ил);

алкоксикарбонілпіридил, наприклад, метоксикарбонілпіридил, переважно 2-метоксикарбонілпіридил (переважно 2-метоксикарбонілпірид-5-ил);

амінопіридил, наприклад, 2- або 3-амінопіридил (переважно 2-амінопірид-5-ил або 3-амінопірид-5-ил);

алкіламінопіридил, наприклад, нижч. алкіламінопіридил, переважно метиламінопіридил, такий як 2-метиламінопіридил або етиламінопіридил, такий як 2-етиламінопіридил (переважно 2-метиламінопірид-5-ил або 3-етиламінопірид-5-ил);

діалкіламінопіридил, переважно ди-нижч. алкіламінопіридил, наприклад, 2-, 3- або 4-диметиламінопіридил, переважно 2-диметиламінопіридил (переважно 2-диметиламінопірид-5-ил) або, наприклад, 2-, 3- або 4-діетиламінопіридил, переважно 2-діетиламінопіридил (переважно 3-діетиламінопірид-5-ил) або, наприклад, 2-, 3- або 4-етилметиламінопіридил, переважно 2-етилметиламінопіридил (переважно 2-етилметиламінопірид-5-ил);

(алкіл)(аміно)піридил, наприклад, (нижч. алкіл)(аміно)піридил, переважно (метил)(аміно)піридил, такий як 2-метил-3-амінопіридил (переважно 2-метил-3-амінопірид-5-ил);

(алкокси)(аміно)піридил, наприклад, (нижч. алкокси)(аміно)піридил, переважно (метокси)(аміно)піридил, такий як 2-метокси-3-амінопіридил (переважно 2-метокси-3-амінопірид-5-ил);

(алкокси)(алкіл)піридил, наприклад, (етокси)(метил)піридил, такий як 3-етокси-2-метилпіридил (переважно 3-етокси-2-метилпірид-5-ил) або, наприклад, (пропокси)(метил)піридил, такий як 3-пропокси-2-метилпіридил (переважно 3-пропокси-2-метилпірид-5-ил);

(алкокси)(алкокси)піридил, наприклад, (пропокси)(метокси)піридил, такий як 3-пропокси-2-метоксипіридил (переважно 3-пропокси-2-метоксипірид-5-ил); або, наприклад, (пропокси)(етокси)піридил, такий як 3-пропокси-2-етоксипіридил (переважно 3-пропокси-2-етоксипірид-5-ил);

(алкіл)(алкіламіно)піридил, наприклад, (нижч. алкіл)(нижч. алкіламіно)піридил, переважно (метил)(етиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-етиламінопіридил (переважно 2-метил-3-етиламінопірид-5-ил);

(алкіл)(діалкіламіно)піридил, наприклад, (нижч. алкіл)(ди-нижч. алкіламіно)піридил, переважно (метил)(N-метил-N-етиламіно)піридил, такий як 2-метил-3-(N-метил-N-етиламіно)-піридил (переважно 2-метил-3-(N-метил-N-етиламіно)-пірид-5-ил);

циклоамінопіридил, наприклад, азетидинілпіридил, переважно 2-азетидин-1-ілпіридиніл (переважно 2-азетидин-1-ілпіридин-5-ил);

гідроксиалкіламінопіридил, наприклад, 2-(2-гідроксиетиламіно)-піридил (переважно 2-(2-гідроксиетиламіно)-пірид-5-ил); аміногалоген-нижч. алкілпіридил, наприклад, амінотрифторметилпіридил, переважно 2-аміно-3-трифторметилпіридил (переважно 2-аміно-3-трифторметилпірид-5-ил);

галогеналкілпіридиніл, переважно галоген-нижч. алкілпіридил, переважно, 2-, 3- або 4-трифторметилпіридил, найбільш переважно 2-трифторметилпіридил (переважно 2-трифторметилпірид-5-ил);

галогенпіридил, переважно фторпіридил, переважно 2-фторпіридил (переважно 2-фторпірид-3-іл або 2-фторпірид-4-іл);

галогеналкоксипіридил, наприклад, фторметоксипіридил, такий як 3-фтор-2-метоксипіридил (переважно 3-фтор-2-метоксипірид-5-ил);

карбамоїлпіридил, переважно 2-(карбамоїл)піридил (переважно 2-(карбамоїл)пірид-5-ил); алкілзаміщений карбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл, переважно 2-(метилкарбамоїл)піридил (переважно 2-(метилкарбамоїл)пірид-5-ил);

піперазинілпіридил, наприклад, 1-піперазинілпіридил, переважно 2-(1-піперазиніл)піридил (переважно 2-(1-піперазиніл)пірид-5-ил); N-алкілпіперазинілпіридил, такий як N-нижч. алкілпіперазинілпіридил, наприклад, N-метилпіперазинілпіридил, переважно 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридил (переважно 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-пірид-5-ил);

алкілсульфонамідопіридил, такий як нижч. алкілсульфонамідопіридил, переважно метилсульфонамідопіридил, наприклад, 3-(метилсульфоніламідо)-піридил (переважно 3-(метилсульфоніламідо)-піридин-5-ил);

діалкілсульфонамідопіридил, такий як ди-нижч. алкілсульфонамідопіридил, переважно диметилсульфонамідопіридил, наприклад, 3-(диметил-сульфонамідо)-піридил (переважно 3-(диметилсульфонамідо)-піридин-5-ил);

(алкілсульфонамідо)(алкіл)піридил, такий як (нижч. алкілсульфонамідо)(нижч. алкіл)піридил, переважно (метилсульфоніламідо)(метил)піридил, наприклад, 3-(метилсульфоніламідо)(метил)піридил (переважно 3-(метилсульфоніламідо)-2-метилпіридин-5-ил);

діалкілсульфонамідо(алкіл)піридил, такий як ди-нижч. алкілсульфонамідо-(нижч. алкіл)піридил, переважно диметилсульфонамідо(метил)піридил, наприклад, 3-(диметилсульфонамідо)(2-метил)-піридил (переважно 3-(диметилсульфонамідо)-(2-метил)-піридин-5-ил); 3H-тетразол-5-ілпіридил, наприклад, 2-(3H-тетразол-5-іл)піридил (переважно 2-(3H-тетразол-5-іл)пірид-5-ил);

(алкокси)(алкілкарбоніламіно)піридил, такий як (нижч. алкокси)(нижч. алкілкарбоніламіно)піридил, наприклад, (метокси)(метилкарбоніламіно)-піридил або (етокси)(метилкарбоніламіно)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(метилкарбоніламіно)піридил або 2-(етокси)-3-(метилкарбоніламіно)піридил (переважно 2-(метокси)-3-(метилкарбоніламіно)пірид-5-ил або 2-(етокси)-3-(метилкарбоніламіно)пірид-5-ил);

(алкокси)(алкілкарбоніл-N-алкіламіно)піридил, такий як (нижч. алкокси)(нижч. алкілкарбоніл-N-нижч. алкіламіно)піридил, наприклад, (метокси)-(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил або (етокси)(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил або 2-(етокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил (переважно 2-(метокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)пірид-5-ил або 2-(етокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)пірид-5-ил);

(алкокси)(нітро)піридил, такий як (нижч. алкокси)(нітро)піридил, наприклад, (метокси)(нітро)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(нітро)-піридил (переважно 2-(метокси)-3-(нітро)-пірид-5-ил);

(алкокси)(ціано)піридил, такий як (нижч. алкокси)(ціано)піридил, наприклад, (метокси)(ціано)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(ціано)-піридил (переважно 2-(метокси)-3-(ціано)-пірид-5-ил);

(алкокси)(аміно)піридил, такий як (нижч. алкокси)(аміно)піридил, наприклад, (метокси)(аміно)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(аміно)-піридил (переважно 2-(метокси)-3-(аміно)-пірид-5-ил);

- (алкокси)(алкіламіно)піридил, такий як (нижч. алкокси)(алкіламіно)піридил, наприклад, (метокси)(етиламіно)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(етиламіно)піридил (переважно 2-(метокси)-3-(етиламіно)пірид-5-ил;
- (алкокси)(алкіламінокарбоніл)піридил, такий як (нижч. алкокси)(нижч. алкіламінокарбоніл)піридил, наприклад, (метокси)(метиламінокарбоніл)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(метиламінокарбоніл)піридил (переважно 2-(метокси)-3-(метиламінокарбоніл)-пірид-5-ил;
- (алкокси)(гідроксикарбоніл)піридил, такий як (нижч. алкокси)-(гідроксикарбоніл)піридил, наприклад, (метокси) (гідроксикарбоніл)піридил, переважно 2-(метокси)-3-(гідроксикарбоніл)піридил (переважно 2-(метокси)-3-(гідроксикарбоніл)пірид-5-ил;
- піримідиніл, переважно піримідин-5-іл;
- ди-нижч. алкіламінопіримідиніл, наприклад, 2- або 4-диметиламінопіримідиніл, переважно 2-диметиламінопіримідиніл (переважно 2-диметиламінопіримідин-5-іл);
- алкоксипіримідиніл, переважно метоксипіримідиніл або етоксипіримідиніл, наприклад, 2-метоксипіримідиніл або 2-етоксипіримідиніл (переважно 2-метоксипіримідин-5-іл або 2-етоксипіримідин-5-іл);
- 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл (переважно 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл);
- 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл (переважно 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл);
- піразиніл;
- піразоліл, наприклад, піразол-4-іл;
- заміщений піразоліл, наприклад, гідроксисалкілпіразоліл, переважно 1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразоліл (переважно 1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразол-4-іл) або 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразоліл (переважно 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразол-4-іл);
- хінолініл (переважно хінолін-3-іл);
- 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл;
- 1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл;
- 1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл (переважно 1,3-диметил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл, 1-етил-3-метил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл або 1-(2-метоксиетил)-3-метил-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл;
- 3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, наприклад, (3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, (2-метил)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, (2-метокси)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл, (2-диметиламіно)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл;
- 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл, наприклад, (3-метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл.
- В одному варіанті здійснення R<sup>3</sup> вибраний з групи, що включає:
- піридил, 2-метилпіридил, 3-метилпіридил, 2-метоксипіридиніл, 3-метоксипіридиніл, 3-етоксипіридиніл, 2-етоксипіридиніл, 2-етоксипіридиніл, 6-(*n*-пропокси)піридил або 3-(ізопропокси)піридиніл або 2-(ізопропокси)піридиніл, 3-циклобутоксипіридил, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-піридил, 3-(2-фторетан-1-ілокси)-піридил, 3-(диформетилокси)-піридил, 2-циклопропілметоксипіридил, 2-метоксиметилпіридил, 3-метоксиметилпіридил, 3-(2-метоксипроп-2-іл)піридил, 3-(2-етоксипроп-2-іл)піридил, 3-(2-метоксиетокси)піридил, 2-(2-метоксиетокси)піридил, (2-метил)-(3-(2-метоксиетокси))піридил, 2-бензилоксиетоксипіридил, 3-бензилоксипропоксипіридил, 2-гідроксиметилпіридил, 3-(1-гідроксиетил)піридил, 3-(3-гідроксипент-3-ил)піридил, 3-(2-гідроксипроп-2-іл)піридил, 3-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)піридил, 3-(1-гідроксициклопентил)-піридил, 3-(1,3-дифтор-2-гідроксипроп-2-іл)піридил, 3-амінометилпіридил, 3-метансульфонілпіридил, 2-(2-гідроксиетокси)-піридил, 2-(3-гідроксипропокси)-піридил, 2-метоксикарбонілпіридил, 2-амінопіридил або 3-амінопіридил, 2-метиламінопіридил, 3-метиламінопіридил, 3-етиламінопіридил, 3-ізопропіламінопіридил, 2-диметиламінопіридил або 3-диметиламінопіридил, 2-діетиламінопіридил, 3-діетиламінопіридил, 2-етилметиламінопіридил, 3-етилметиламінопіридил, 2-ізопропілметиламінопіридил, 3-ізопропілметиламінопіридил, 3-метиламінопіридил, 3-(*N*-метил-*N*-циклобутиламіно)піридил, 2-метил-3-амінопіридил, 2-етил-3-амінопіридил, 3-фтор-2-амінопіридил, 2-фтор-3-амінопіридил, 3-хлор-2-амінопіридил, 2-хлор-3-амінопіридил, 3-фтор-2-метиламінопіридил, 2-фтор-3-метиламінопіридил, 2-фтор-3-етиламінопіридил, 3-хлор-2-метиламінопіридил, 3-хлор-2-етиламінопіридил, 2-хлор-3-етиламінопіридил, 2-фтор-3-диметиламінопіридил, 3-хлор-2-гідроксиметилпіридил, 3-етокси-2-метилпіридил, 3-пропокси-2-метилпіридил, 3-пропокси-2-етилпіридил, 3-етокси-2-етилпіридил, 3-пропокси-2-метоксипіридил, 3-пропокси-2-етоксипіридил, 3-метокси-2-метоксипіридил, 3-етокси-2-метоксипіридил, 3-ізопропокси-2-метоксиметилпіридил, 3-метокси-2-метоксиметилпіридил, 2-метокси-3-метоксиметилпіридил, 3-метокси-2-етоксиметилпіридил, 3-етокси-2-метоксиметилпіридил, 3-етокси-2-

тридейтерометоксиметилпіридил, 3-ізопропокси-2-гідроксиметилпіридил, 3-метокси-2-гідроксиметилпіридил, 2-метокси-3-гідроксиметилпіридил, 3-етокси-2-гідроксиметилпіридил, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(метил)-піридил, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(гідроксиметил)-піридил, 3-метоксиетокси-2-гідроксиметилпіридил, 2-метил-3-етиламінопіридил, 3-метил-2-метиламінопіридил, 2-метил-3-етиламінопіридил, 2-етил-3-ізопропіламінопіридил, 2-метил-3-(N-метил-N-етиламіно)-піридил, 2-метил-3-(N, N-диметиламіно)-піридил, 3-азетидин-1-ілпіридиніл, 2-піролідиніл-1-ілпіридиніл, 2-(тетрагідропіран-4-іламіно)піридиніл, 6-(3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридиніл, 6-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридиніл, 6-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридиніл, 2-(2-гідроксиетиламіно)-піридил, 2-(метил)-3-(гідрокси)-піридил, 2-(етил)-3-(гідрокси)-піридил, 2-(гідроксиметил)-3-(етиламіно)-піридил, 2-(гідроксиметил)-3-(метиламіно)-піридил, 3-(гідроксиметил)-2-(метиламіно)-піридил, 3-(гідроксиметил)-2-(аміно)-піридил, 2-(метоксиметил)-3-(етиламіно)-піридил, 2-(метоксиметил)-3-(метиламіно)-піридил, 3-(етоксиметил)-2-(метиламіно)-піридил, 3-(етоксиметил)-2-(аміно)-піридил, 3-(метоксиметил)-2-(аміно)-піридил, 2-аміно-3-трифторметилпіридил, 2-метиламіно-3-трифторметилпіридил, 2-етиламіно-3-трифторметилпіридил, 3-трифторметил-2-тридейтерометиламінопіридил, 2-трифторметилпіридил, 3-(2-ціанопроп-2-іл)-піридил, 3-(1-ціаноциклобутил)-піридил, 2-фторпіридил, 3-фтор-2-метоксипіридил, 2-(карбамоїл)піридил, 2-(метилкарбамоїл)піридил, 2-(1-піперазиніл)піридил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридил, 3-(метилсульфоніламідометил)-піридиніл, 3-(диметилсульфонамідометил)-піридиніл, 3-(метилсульфоніламідометил)-2-метилпіридиніл, 3-(метилсульфоніламідометил)-2-хлорпіридиніл, 3-(метилсульфонамідометил)-піридиніл, 3-(диметилсульфонамідометил)-2-(метил)-піридиніл, 2-(3H-тетразол-5-іл)піридил, 3-метилкарбоніламінометилпіридил, 2-(хлор)-3-(метилкарбоніламіно)піридил, 2-(метокси)-3-(метилкарбоніламіно)піридил, 2-(етокси)-3-(метилкарбоніламіно)-піридил, 2-(метокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил, 2-(етокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)піридил, 2-(метокси)-3-(нітро)-піридил, 2-(метокси)-3-(ціано)-піридил, 2-(метокси)-3-(аміно)-піридил, 2-(метокси)-3-(етиламіно)піридил, 3-(метоксиметил)-2-(метиламіно)піридил, 3-(метоксиметил)-2-(етиламіно)піридил, 2-(метокси)-3-(метиламінокарбоніл)-піридил, 3-метиламінокарбонілметилпіридил, 2-(аміно)-3-(метиламінокарбоніл)-піридил, 2-(аміно)-3-(етиламінокарбоніл)піридил, 2-(аміно)-3-(ізопропіламінокарбоніл)піридил, 2-(аміно)-3-(2-метоксиетиламінокарбоніл)-піридил, 2-(метиламіно)-3-(етиламінокарбоніл)піридил, 2-(метокси)-3-(амінокарбоніл)піридил, 2-(метокси)-3-(гідроксикарбоніл)піридил, 3-морфолін-4-ілпіридиніл, (1H-піразол-1-іл)-піридиніл, (2-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридиніл, піримідиніл, 2-диметиламінопіримідиніл, 2-метоксипіримідиніл, 2-етоксипіримідиніл, 2,4-диметоксипіримідиніл, 2-(метиламіно)-4-(метокси)піримідиніл, 2-(етиламіно)-4-(метокси)піримідиніл, 2-(піролідиніл)піримідиніл, 2-амінопіримідиніл, 2-метиламінопіримідиніл, 2-диметиламінопіримідиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, піразиніл, піразоліл, 1-(2-гідроксиетил)-1H-піразоліл, 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1H-піразоліл, хінолініл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індоліл, 1,3-диметил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 1-етил-3-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 1-(2-метоксиетил)-3-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, (3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, (2-метил)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, (2-метокси)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, (2-диметиламіно)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, (3-метил)-3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-b]піридиніл, 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піrido[2,3-d][1,3]оксазиніл, 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піrido[3,2-d][1,3]оксазиніл.

У іншому варіанті здійснення R<sup>3</sup> вибраний з групи, що включає:

пірид-3-іл, 2-метилпірид-5-іл, 3-метилпірид-5-іл, 2-метоксипіридин-5-іл, 3-метоксипіридин-5-іл, 3-етоксипірид-5-іл, 2-етоксипірид-5-іл, 2-етоксипірид-4-іл, 6-(н-пропокси)пірид-3-іл або 3-(ізопропокси)піридин-5-іл або 2-(ізопропокси)піридин-4-іл, 3-циклобутоксипірид-5-іл, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-пірид-5-іл, 3-(2-фторетан-1-ілокси)-пірид-5-іл, 3-(дифторметилокси)-пірид-5-іл, 2-циклопропілметоксипірид-5-іл, 2-метоксиметилпірид-5-іл, 3-метоксиметилпірид-5-іл, 3-(2-метоксипроп-2-іл)пірид-5-іл, 3-(2-етоксипроп-2-іл)пірид-5-іл, 3-(2-метоксиетокси)пірид-5-іл, 2-(2-метоксиетокси)пірид-5-іл, (2-метил)-(3-(2-метоксиетокси))пірид-5-іл, 2-бензилоксиетоксипірид-5-іл, 3-бензилоксипропоксипірид-5-іл, 2-гідроксиметилпірид-5-іл, 3-(1-гідроксиетил)пірид-5-іл, 3-(3-гідроксипент-3-іл)пірид-5-іл, 3-(2-гідроксипроп-2-іл)пірид-5-іл, 3-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)пірид-5-іл, 3-(1-гідроксициклопентил)-пірид-5-іл, 3-(1,3-дифтор-2-гідроксипроп-2-іл)пірид-5-іл, 3-амінометилпірид-5-іл, 3-метансульфонілпірид-5-іл, 2-(2-гідроксиетокси)-пірид-5-іл, 2-(3-гідроксипропокси)-пірид-5-іл, 2-метоксикарбонілпірид-5-іл, 2-амінопірид-5-іл або 3-амінопірид-5-іл, 2-метиламінопірид-5-іл, 3-метиламінопірид-5-іл, 3-

етиламінопірид-5-ил, 3-ізопропіламінопірид-5-ил, 2-диметиламінопірид-5-ил або 3-  
 диметиламінопірид-5-ил, 2-діетиламінопірид-5-ил, 3-діетиламінопірид-5-ил, 2-  
 етилметиламінопірид-5-ил, 3-етилметиламінопірид-5-ил, 2-ізопропілметиламінопірид-5-ил, 3-  
 ізопропілметиламінопірид-5-ил, 3-метиламінопірид-5-ил, 3-(N-метил-N-циклобутиламіно)пірид-5-  
 5 ил, 2-метил-3-амінопірид-5-ил, 2-етил-3-амінопірид-5-ил, 3-фтор-2-амінопірид-5-ил, 2-фтор-3-  
 амінопірид-5-ил, 3-хлор-2-амінопірид-5-ил, 2-хлор-3-амінопірид-5-ил, 3-фтор-2-метиламінопірид-  
 5-ил, 2-фтор-3-метиламінопірид-5-ил, 2-фтор-3-етиламінопірид-5-ил, 3-хлор-2-метиламінопірид-  
 5-ил, 3-хлор-2-етиламінопірид-5-ил, 2-хлор-3-етиламінопірид-5-ил, 2-фтор-3-  
 диметиламінопірид-5-ил, 3-хлор-2-гідроксиметилпірид-5-ил, 3-етокси-2-метилпірид-5-ил, 3-  
 10 пропокси-2-метилпірид-5-ил, 3-пропокси-2-етилпірид-5-ил, 3-етокси-2-етилпірид-5-ил, 3-  
 пропокси-2-метоксипірид-5-ил, 3-пропокси-2-етоксипірид-5-ил, 3-метокси-2-метоксипірид-5-ил,  
 3-етокси-2-метоксипірид-5-ил, 3-ізопропокси-2-метоксиметилпірид-5-ил, 3-метокси-2-  
 метоксиметилпірид-5-ил, 2-метокси-3-метоксиметилпірид-5-ил, 3-метокси-2-етоксиметилпірид-  
 5-ил, 3-етокси-2-метоксиметилпірид-5-ил, 3-етокси-2-тридейтерометоксиметилпірид-5-ил, 3-  
 15 ізопропокси-2-гідроксиметилпірид-5-ил, 3-метокси-2-гідроксиметилпірид-5-ил, 2-метокси-3-  
 гідроксиметилпірид-5-ил, 3-етокси-2-гідроксиметилпірид-5-ил, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-  
 (метил)-пірид-5-ил, 3-(1,3-дифторпропан-2-ілокси)-2-(гідроксиметил)-пірид-5-ил, 3-  
 метоксиетокси-2-гідроксиметилпірид-5-ил, 2-метил-3-етиламінопірид-5-ил, 3-метил-2-  
 метиламінопірид-5-ил, 2-метил-3-етиламінопірид-5-ил, 2-етил-3-ізопропіламінопірид-5-ил, 2-  
 20 метил-3-(N-метил-N-етиламіно)-пірид-5-ил, 2-метил-3-(N, N-диметиламіно)-пірид-5-ил, 3-  
 азетидин-1-ілпіридин-5-іл, 2-піролідин-1-ілпіридин-5-іл, 2-(тетрагідропіран-4-іламіно)піридин-  
 5-іл, 6-(3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл, 6-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл, 6-  
 ((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл, 2-(2-гідроксиетиламіно)-пірид-5-ил, 2-(метил)-3-  
 (гідрокси)-пірид-5-ил, 2-(етил)-3-(гідрокси)-пірид-5-ил, 2-(гідроксиметил)-3-(етиламіно)-пірид-5-  
 25 ил, 2-(гідроксиметил)-3-(метиламіно)-пірид-5-ил, 3-(гідроксиметил)-2-(метиламіно)-пірид-5-ил, 3-  
 (гідроксиметил)-2-(аміно)-пірид-5-ил, 2-(метоксиметил)-3-(етиламіно)-пірид-5-ил, 2-  
 (метоксиметил)-3-(метиламіно)-пірид-5-ил, 3-(етоксиметил)-2-(метиламіно)-пірид-5-ил, 3-  
 (етоксиметил)-2-(аміно)-пірид-5-ил, 3-(метоксиметил)-2-(аміно)-пірид-5-ил, 2-аміно-3-  
 трифторметилпірид-5-ил, 2-метиламіно-3-трифторметилпірид-5-ил, 2-етиламіно-3-  
 30 трифторметилпірид-5-ил, 3-трифторметил-2-тридейтерометиламінопірид-5-ил, 2-  
 трифторметилпірид-5-ил, 3-(2-ціанопроп-2-іл)-пірид-5-ил, 3-(1-ціаноциклобутил)-пірид-5-ил, 2-  
 фторпірид-3-іл, 2-фторпірид-4-іл, 3-фтор-2-метоксипірид-5-ил, 2-(карбамоїл)пірид-5-ил, 2-  
 (метилкарбамоїл)пірид-5-ил, 2-(1-піперазиніл)пірид-5-ил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-пірид-5-ил,  
 3-(метилсульфоніламідо)-піридин-5-іл, 3-(диметилсульфонамідо)-піридин-5-іл, 3-  
 35 (метилсульфоніламідо)-2-метилпіридин-5-іл, 3-(метилсульфоніламідо)-2-хлорпіридин-5-іл, 3-  
 (метилсульфонамідометил)-піридин-5-іл, 3-(диметилсульфонамідо)-(2-метил)-піридин-5-іл, 2-  
 (3H-тетразол-5-іл)пірид-5-ил, 3-метилкарбоніламінометилпірид-5-ил, 2-(хлор)-3-  
 (метилкарбоніламіно)пірид-5-ил, 2-(метокси)-3-(метилкарбоніламіно)пірид-5-ил, 2-(етокси)-3-  
 (метилкарбоніламіно)пірид-5-ил, 2-(метокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)пірид-5-ил, 2-  
 40 (етокси)-3-(метилкарбоніл-N-метиламіно)пірид-5-ил, 2-(метокси)-3-(нітро)-пірид-5-ил, 2-  
 (метокси)-3-(ціано)-пірид-5-ил, 2-(метокси)-3-(аміно)-пірид-5-ил, 2-(метокси)-3-(етиламіно)пірид-  
 5-ил, 3-(метоксиметил)-2-(метиламіно)пірид-5-ил, 3-(метоксиметил)-2-(етиламіно)пірид-5-ил, 2-  
 (метокси)-3-(метиламінокарбоніл)пірид-5-ил, 3-метиламінокарбонілметилпірид-5-ил, 2-(аміно)-3-  
 (метиламінокарбоніл)пірид-5-ил, 2-(аміно)-3-(етиламінокарбоніл)-пірид-5-ил, 2-(аміно)-3-  
 45 (ізопропіламінокарбоніл)пірид-5-ил, 2-(аміно)-3-(2-метоксиетиламінокарбоніл)пірид-5-ил, 2-  
 (метиламіно)-3-(етиламінокарбоніл)-пірид-5-ил, 2-(метокси)-3-(амінокарбоніл)пірид-5-ил, 2-  
 (метокси)-3-(гідроксикарбоніл)пірид-5-ил, 3-морфолін-4-ілпіридин-5-іл, (1H-піразол-1-іл)-піридин-  
 5-іл, (2-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-5-іл, піримідин-5-іл, 2-диметиламінопіримідин-5-іл, 2-  
 метоксипіримідин-5-іл, 2-етоксипіримідин-5-іл, 2,4-диметоксипіримідин-5-іл, 2-(метиламіно)-4-  
 50 (метокси)піримідин-5-іл, 2-(етиламіно)-4-(метокси)піримідин-5-іл, 2-(піролідиніл)піримідин-5-іл, 2-  
 амінопіримідин-5-іл, 2-метиламінопіримідин-5-іл, 2-диметиламінопіримідин-5-іл, 1H-піроло[2,3-  
 b]піридин-5-іл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, піразиніл, піразол-4-іл, 1-(2-гідроксиетил)-  
 1H-піразол-4-іл, 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1H-піразол-4-іл, хінолін-3-іл, 2-оксо-2,3-  
 55 дигідро-1H-індол-5-іл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 1,3-диметил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-  
 2(3H)-он-6-іл, 1-етил-3-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он-6-іл, 1-(2-метоксиетил)-3-метил-  
 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он-6-іл, (3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, (2-метил)-3-  
 метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, (2-метокси)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, (2-  
 диметиламіно)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, (3-метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-  
 60 b]піридин-6-іл, 1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл, 1,3,3-  
 триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-

b][1,4]оксазин-7-іл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-6-іл, 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[3,2-d][1,3]оксазин-7-іл.

В групах кращих сполук формули (I), зазначених в даному винаході, доцільно використовувати визначення замісників, приведені в загальних визначеннях, зазначених вище в даному винаході, наприклад, для заміни більш загальних визначень на більш конкретні визначення або, переважно, на визначення, що характеризуються, як такі, що є кращими.

Переважною групою сполук формули (I), запропонованих в даному винаході, є такі, у якій X позначає O.

Іншою переважною групою сполук формули (I), запропонованих в даному винаході, є такі, у якій Y позначає CH.

Іншою переважною групою сполук формули (I), запропонованих в даному винаході, є такі, у якій X позначає O або S та Y позначає CH.

Іншою переважною групою сполук формули (I), запропонованих в даному винаході, є такі, у якій X позначає O та Y позначає CH.

Альтернативною групою сполук формули (I), запропонованих в даному винаході, є такі, у якій Y позначає N.

Альтернативною групою сполук формули (I), запропонованих в даному винаході, є такі, у якій X позначає O або S та Y позначає N.

Переважною групою сполук формули (I), запропонованих в даному винаході, є такі, у якій X позначає O та Y позначає N.

Один варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, у якій:

X позначає O або S;

Y позначає CH або N;

R<sup>1</sup> позначає незаміщений піразоліл або піразоліл, що містить 1, 2 або 3 замісники, щонайменше один з яких знаходиться в альфа-положенні, зазначені замісники незалежно вибрані з групи, що включає нижч. алкіл; галоген; галоген-нижч. алкіл, гідрокси-нижч. алкіл, алкокси-нижч. алкіл, карбамоїл-нижч. алкіл, гідроксикарбоніл-нижч. алкіл, діалкіламінокарбоніл-нижч. алкіл, циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, морфолінкарбонілалкіл, піперазинкарбоніл-нижч. алкіл або алкілзаміщений піперазинкарбоніл-нижч. алкіл; або

R<sup>1</sup> позначає незаміщений ізоксазоліл або ізоксазоліл, що містить 1 або 2 нижч. алкільних замісники;

R<sup>2</sup> позначає водень, нижч. алкіл або нижч. алкеніл;

R<sup>3</sup> позначає незаміщений феніл або феніл, заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що включає галоген; галоген-нижч. алкіл; гідроксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу; циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл; нижч. алкоксигрупу; гідрокси-нижч. алкіл; гідрокси-нижч. алкоксигрупу; нижч. алкіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл; амідинову групу; N-гідроксиамідинову групу; амідино-нижч. алкіл; або N-гідроксиамідино-нижч. алкіл; сульфоніл; алкілзаміщений сульфоніл; сульфонамідну групу; піролідинсульфоніл; нижч. алкілсульфоніламіногрупу; нижч. алкілсульфонілалканділаміногрупу; нижч. алкілсульфоніл-N-нижч. алкіламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; галогензаміщену [1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл; гетероцикл; гетероцикліл-нижч. алкіл; гетероарил або гетероарил-нижч. алкіл; або

R<sup>3</sup> позначає індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індоліл, піридил, піримідиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, піразоліл, піразиніл, хіноліл, 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-(2-метоксиетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-диметиламіно-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-метокси-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридиніл, 2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[2,3-d][1,3]оксазиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл та 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піридо[3,2-d][1,3]оксазиніл, кожен з цих гетероциклічних радикалів є незаміщеним або заміщений одним або двома радикалами, вибраними з групи, що включає галоген; галоген-нижч. алкіл; гідроксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу; циклічну аміногрупу; заміщену циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл; алкіламіно-нижч. алкіл; діалкіламіно-нижч. алкіл; циклоалкіламіноалкіл; дициклоалкіламіноалкіл; алкілциклоалкіламіноалкіл; нижч. алкоксигрупу; циклоалкоксигрупу; нижч. алкоксиалкіл; гідрокси-нижч. алкіл; гідрокси-нижч. циклоалкіл; гідрокси-нижч. алкоксигрупу; алкокси-нижч. алкоксигрупу; нижч. алкіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл; ціано-

нижч. циклоалкіл; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл; N-гідроксиамідіно-нижч. алкіл; нітрогрупу; карбоксигрупу; заміщений сульфоніл; сульфонамідну групу; алкілсульфоніламіногрупу; алкілсульфонілаалкіламіногрупу; ациламіногрупу; ацилалкіламіногрупу; алкілкарбоніламіноалкіл; алкіламінокарбонілаалкіл; алкілкарбоніл-N-алкіламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл; 1H-тетразоліл; піразол; імідазол; триазол; азетидиніл; піролідиніл; піперазиніл; метилпіперазиніл; етилпіперазиніл; триазолоніл; метилімідазоліл або морфолінову групу.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, у якій:

X позначає O або S;

Y позначає CH або N;

R<sup>1</sup> позначає незаміщений піразоліл або піразоліл, що містить 1, 2 або 3 замісники, щонайменше один з яких знаходиться в альфа-положенні, зазначені замісники незалежно вибрані з групи, що включає нижч. алкіл; галоген; галоген-нижч. алкіл, гідрокси-нижч. алкіл, алкокси-нижч. алкіл, карбамоїл-нижч. алкіл, гідроксикарбоніл-нижч. алкіл, діалкіламінокарбоніл-нижч. алкіл, циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, морфолінкарбонілаалкіл, піперазинкарбоніл-нижч. алкіл або алкілзаміщений піперазинкарбоніл-нижч. алкіл; або

R<sup>1</sup> позначає незаміщений ізоксазоліл або ізоксазоліл, що містить 1 або 2 незаміщених нижч. алкільних замісники;

R<sup>2</sup> позначає водень, нижч. алкіл або нижч. алкеніл;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, що включає феніл; гідроксифеніл; метоксифеніл; 3,4-диметоксифеніл; етоксифеніл; 3,4-діетоксифеніл; ізопропоксифеніл; метоксиетоксифеніл; 3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл; фтор-(ізопропокси)-феніл; 3-метокси-4-гідроксифеніл; фторгідроксифеніл; гідроксифторалкілфеніл; 2,2-дифторбензо[1,3]діоксолову групу; бензолсульфонамідну групу; N, N-диметилбензолсульфонамідну групу; 3-(піролідин-1-сульфоніл)-феніл; N-(фен-3-іл)-метансульфонамідну групу; N-метил-N-фен-3-ілметансульфонамідну групу; 3-метансульфонілфеніл; 3- або 4-бензамідну групу; 3- або 4-N-метилбензамідну групу; 3- або 4-N, N-диметилбензамідну групу; піразолфеніл; імідазолфеніл;

піридил; алкілпіридил; алкоксипіридил; циклоалкоксипіридил; (галогеналкокси)піридил; циклоалкілалкоксипіридил; алкоксиалкілпіридил; алкоксиалкоксипіридил; (алкіл)(алкоксиалкокси)піридил; бензилоксиалкоксипіридил; гідроксиалкілпіридил; гідроксициклоалкілпіридил; гідроксифторалкілпіридил; аміноалкілпіридил; алкілсульфонілпіридил; гідроксиалкоксипіридил; алкоксикарбонілпіридил; амінопіридил; алкіламінопіридил; діалкіламінопіридил; циклоалкіламінопіридил; (N-алкіл-N-циклоалкіламіно)піридил; (алкіл)(аміно)піридил; (галоген)(аміно)піридил;

(галоген)(алкіламіно)піридил; (галоген)(діалкіламіно)піридил; (галоген)(гідроксиалкіл)піридил; (алкокси)(алкіл)піридил; (алкокси)(алкокси)піридил; (алкокси)(алкоксиалкіл)піридил; (алкокси)(дейтероалкоксиалкіл)піридил; (алкокси)(гідроксиалкіл)піридил; (галогеналкокси)(алкіл)піридил; (галогеналкокси)(гідроксиалкіл)піридил;

(алкоксиалкокси)(гідроксиалкіл)піридил; (алкіл)(алкіламіно)піридил; (алкіл)(діалкіламіно)піридил; циклоамінопіридил; заміщений циклічним простим ефіром амінопіридил; гідроксициклоамінопіридил; нижч. алкоксидіамінопіридил; гідроксиалкіламінопіридил; (алкіл)(гідрокси)піридил; (гідроксиалкіл)(алкіламіно)піридил; (гідроксиалкіл)(аміно)піридил; (алкоксиалкіл)(алкіламіно)піридил; (алкоксиалкіл)(аміно)піридил; аміногалоген-нижч. алкілпіридил; алкіламіногалогеналкілпіридил; галогеналкілдейтеро-нижч. алкіламінопіридил; галогеналкілпіридиніл; ціаноалкілпіридиніл; ціаноциклоалкілпіридиніл; галогенпіридил; галогеналкоксипіридил; карбамоїлпіридил; алкілзаміщений карбамоїлпіридил; піперазинілпіридил; N-алкілпіперазинілпіридил; алкілсульфонамідопіридил;

діалкілсульфонамідопіридил; (алкілсульфонамідо)(алкіл)піридил; (алкілсульфонамідо)(галоген)піридил; (алкілсульфонамідоалкіл)піридил; діалкілсульфонамідо(алкіл)піридил; 3H-тетразол-5-ілпіридил; алкілкарбоніламіноалкілпіридил; (галоген)(алкілкарбоніламіно)піридил; (алкокси)(алкілкарбоніламіно)піридил; (алкокси)(алкілкарбоніл-N-алкіламіно)піридил; (алкокси)(нітро)піридил; (алкокси)(ціано)піридил;

(алкокси)(аміно)піридил; (алкокси)-(алкіламіно)піридил; (алкоксиалкіл)(алкіламіно)піридил; (алкокси)-(алкіламінокарбоніл)піридил; (алкоксиалкіл)(алкіламіно)піридил; (аміно)(алкіламінокарбоніл)піридил; (аміно)(алкоксиалкіламінокарбоніл)-піридил; (алкіламіно)(алкіламінокарбоніл)піридил; (алкокси)-(амінокарбоніл)-піридил; (алкокси)(гідроксикарбоніл)піридил; морфолінілпіридиніл; (1H-піразоліл)-піридиніл; заміщений

нижч. алкілом (1H-імідазол-1-іл)-піридиніл; піримідиніл; ди-нижч. алкіламінопіримідиніл;

алкоксипіримідиніл; діалкоксипіримідиніл; (алкіламіно)(алкокси)піримідиніл; циклоаміно-  
 піримідиніл; амінопіримідиніл; алкіламінопіримідиніл; діалкіламінопіримідиніл; 1Н-піроло[2,3-  
 b]піридиніл; 1-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридиніл; піразиніл; піразоліл; гідроксиалкілпіразоліл; 1-[2-  
 (тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразоліл; хінолініл; 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл; 1-  
 метил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл; 1Н-імідазо[4,5-b]піридин-2(3Н)-он-6-іл; 3Н-імідазо[4,5-b]піридин-  
 6-іл; (3-метил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл; (2-метил)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл;  
 (2-метокси)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл; (2-диметиламіно)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-  
 b]піридин-6-іл; 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл; (3-метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-  
 6-іл; Н-піроло[3,2-b]піридин-6-іл; 1-метил-1Н-піроло[3,2-b]піридин-6-іл; 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-  
 піридо[2,3-d][1,3]оксазин-6-іл; 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-6-іл; 3,4-  
 дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл; 4-метил-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл;  
 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл; 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-  
 d][1,3]оксазин-7-іл; 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-d][1,3]оксазин-7-іл.

Один варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I) або їх  
 фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, у якій:

X позначає O або S;

Y позначає CH або N;

R<sup>1</sup> позначає незаміщений піразоліл або піразоліл, що містить 1, 2 або 3 замісники,  
 щонайменше один з яких знаходиться в альфа-положенні, зазначені замісники незалежно  
 вибрані з групи, що включає нижч. алкіл; галоген; галоген-нижч. алкіл, гідрокси-нижч. алкіл,  
 алкокси-нижч. алкіл, карбамоїл-нижч. алкіл, гідроксикарбоніл-нижч. алкіл, діалкіламінокарбоніл-  
 нижч. алкіл, циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, морфолінкарбонілалкіл або піперазинкарбоніл-  
 нижч. алкіл;

R<sup>2</sup> позначає водень або нижч. алкіл;

R<sup>3</sup> позначає незаміщений феніл або феніл, заміщений однією або двома групами,  
 незалежно вибраними з групи, що включає галоген; галоген-нижч. алкіл; гідроксигрупу;  
 аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу; циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл; нижч.  
 алкоксигрупу; гідрокси-нижч. алкіл; гідрокси-нижч. алкоксигрупу; нижч. алкіл; ціаногрупу;  
 ціано-нижч. алкіл; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл; або N-  
 гідроксиамідіно-нижч. алкіл; сульфоніл; алкілзаміщений сульфоніл; сульфонамідну групу;  
 піролідінсульфоніл; [1,3]діоксолову групу; галогензаміщену [1,3]діоксолову групу;  
 алкоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл; гетероцикл; гетероцикліл-нижч. алкіл;  
 гетероарил або гетероарил-нижч. алкіл; або

R<sup>3</sup> позначає індоліл, 2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, 1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, 2-оксо-2,3-  
 дигідро-1Н-індол-5-іл, піридил, піримідиніл, 1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл, 1-метил-1Н-піроло[2,3-  
 b]піридин-5-іл, піразоліл, піразол-4-іл, піразиніл, хіноліл, хінол-3-іл, 1Н-імідазо[4,5-b]піридин-  
 2(3Н)-он-6-іл, 3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл, кожен з яких  
 незалежно є незаміщеним або заміщеним одним або двома радикалами, незалежно вибраними  
 з групи, що включає галоген; галоген-нижч. алкіл; гідроксигрупу; аміногрупу; моно- або  
 дизаміщену аміногрупу; циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл; нижч. алкоксигрупу; нижч.  
 алкокси-нижч. алкіл; гідрокси-нижч. алкіл; гідрокси-нижч. алкоксигрупу; нижч. алкіл; ціаногрупу;  
 ціано-нижч. алкіл; амідінову групу; N-гідроксиамідінову групу; амідіно-нижч. алкіл; або N-  
 гідроксиамідіно-нижч. алкіл; сульфоніл; алкілзаміщений сульфоніл; сульфонамідну групу;  
 піролідін-1-сульфоніл; [1,3]діоксолову групу; галогензаміщену [1,3]діоксолову групу;  
 алкоксикарбоніл; карбамоїл; амінокарбонілалкіл; N-монозаміщений амінокарбонілалкіл; N-  
 дизаміщений амінокарбонілалкіл; 3Н-тетразоліл, піразол, гетероцикліл-нижч. алкіл, гетероарил  
 або гетероарил-нижч. алкіл.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I) або їх  
 фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, у якій:

X позначає O або S;

Y позначає CH або N;

R<sup>1</sup> позначає незаміщений піразоліл або піразоліл, що містить 1, 2 або 3 замісники,  
 щонайменше один з яких знаходиться в альфа-положенні, зазначені замісники незалежно  
 вибрані з групи, що включає нижч. алкіл; галоген; галоген-нижч. алкіл, гідрокси-нижч. алкіл,  
 алкокси-нижч. алкіл, карбамоїл-нижч. алкіл, гідроксикарбоніл-нижч. алкіл, діалкіламінокарбоніл-  
 нижч. алкіл, циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, морфолінкарбонілалкіл або піперазинкарбоніл-  
 нижч. алкіл;

R<sup>2</sup> позначає водень або нижч. алкіл;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, що включає феніл; гідроксифеніл; метоксифеніл; 3,4-диметоксифеніл;  
 етоксифеніл; 3,4-діетоксифеніл; метоксиетоксифеніл; 3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл; 3-



метокси-4-гідроксифеніл; фторгідроксифеніл; гідроксифторалкілфеніл; 2,2-дифторбензо[1,3]діоксолову групу; бензолсульфонамідну групу; 3-(піролідін-1-сульфоніл)-феніл; N-(фен-3-іл)-метансульфонамідну групу; N-метил-N-фен-3-ілметансульфонамідну групу; 3-метансульфонілфеніл; 3- або 4-бензамідну групу; 3- або 4-N-метилбензамідну групу; 3- або 4-N, N-диметилбензамідну групу; піразолфеніл; імідазолфеніл; піридил; алкілпіридил; алкоксипіридил; циклоалкілалкоксипіридил; алкоксиалкілпіридил; алкоксиалкоксипіридил; бензилоксиалкоксипіридил, гідроксиалкілпіридил; алкілсульфонілпіридил; гідроксиалкоксипіридил; алкоксикарбонілпіридил; амінопіридил; алкіламінопіридил; діалкіламінопіридил; (алкіл)(аміно)піридил; (алкокси)(алкіл)піридил; (алкокси)(алкокси)піридил; (алкіл)(алкіламіно)піридил; (алкіл)(діалкіламіно)піридил; циклоамінопіридил; гідроксиалкіламінопіридил; аміногалоген-нижч. алкілпіридил; галогеналкілпіридиніл; галогенпіридил; галогеналкоксипіридил; карбамоїлпіридил; алкілзаміщений карбамоїлпіридил; піперазинілпіридил; N-алкілпіперазинілпіридил; алкілсульфонамідопіридил; діалкілсульфонамідопіридил; (алкілсульфонамідо)(алкіл)піридил; 3H-тетразол-5-ілпіридил; (алкокси)(алкілкарбоніламіно)піридил; (алкокси)(алкілкарбоніл-N-алкіламіно)піридил; (алкокси)(нітро)піридил; (алкокси)(ціано)піридил; (алкокси)(аміно)піридил; (алкокси)(алкіламіно)піридил; (алкокси)(алкіламінокарбоніл)піридил; (алкокси)(гідроксикарбоніл)піридил; піримідиніл; ди-нижч. алкіламінопіримідиніл; алкоксипіримідиніл; 1H-піроло[2,3-b]піридиніл; 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл; піразиніл; піразоліл; гідроксиалкілпіразоліл; 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1H-піразоліл; хінолініл; 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл; 1-метил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл; 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-он-6-іл; 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл; (3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл; (2-метил)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл; (2-метокси)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл; (2-диметиламіно)-(3-метил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл; 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл; (3-метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл.

Найбільш кращою є сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, приклади визначення якої приведені нижче в розділі "Приклади".

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, залежного від протеїнкінази, що включає введення сполуки формули (I), де захворювання, що піддається лікуванню, являє собою проліферативне захворювання, переважно доброякісну або особливо злоякісну пухлину, більш переважно карциному головного мозку, нирок, печінки, надниркових, сечового міхура, молочної залози, шлунку, пухлини шлунково-кишкового тракту, яєчників, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легенів, піхви або щитовидної залози, саркому, гліобластоми, множинну мієлому або рак шлунково-кишкового тракту, переважно карциному товстої кишки або колоректальну аденому або пухлину голови та шиї, гіперпроліферацію епідермісу, псоріаз, гіперплазію передміхурової залози, неоплазію, неоплазію епітеліального характеру, лімфоми, карциному молочної залози або лейкоз, та включаючи проліферативні захворювання, такі як пухлинні захворювання, лейкози та мієлопроліферативні порушення, такі як істинна поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія та мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією, базально-клітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома та старечий кератоз та інші доброякісні гіперпроліферативні порушення шкіри, викликані запаленням, такі як псоріаз, або що є наслідком порушення регуляції фібробластів, такі як фіброз шкіри, склеродермія або келоїди.

Інші захворювання включають синдром Коудена, хворобу Лермітта-Дудоша та синдром Баннаян-Зонана або захворювання, при яких аберантно активований шлях PI3K/PKB.

Найбільш кращим в контексті даного винаходу є застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, приклади якого приведені нижче в розділі "Приклади".

Тому сполуки формули (I), які інгібують активність зазначених протеїн- або ліпідкіназ, переважно активність кінази mTOR Ser/Thr та/або активність кіназ PI3 класу I, можна використовувати для лікування захворювань, залежних від протеїн- або ліпідкіназ, переважно захворювань, залежних від кіназ PI3 класу I або класу IV, наприклад, PI3-альфа, PI3-бета, PI3-дельта, PI3-гама та/або mTOR, або одного або більшої кількості окремих представників цих кіназ, включаючи інші кінази PI3, такі як ДНК-ПК, ATM, ATR, hSMG-1 та Vps34 або будь-яку комбінацію двох або більшої кількості зазначених кіназ.

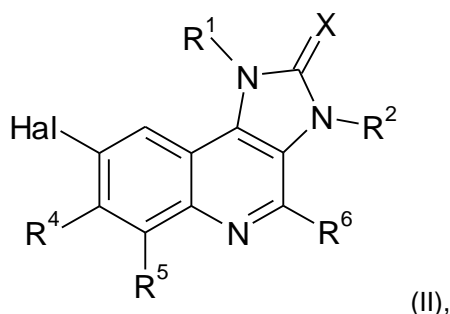
За захворювання, залежні від протеїн- або ліпідкіназ, переважно являють собою проліферативні захворювання, доброякісну або переважно злоякісну пухлина, карциному головного мозку, нирок, печінки, надниркових, сечового міхура, молочної залози, шлунку (переважно пухлини шлунково-кишкового тракту), яєчників, товстої кишки, прямої кишки,

передміхурової залози, підшлункової залози, легенів, піхви, щитовидної залози, саркому, гліобластоми, множинну мієлому або рак шлунково-кишкового тракту, переважно карциному товстої кишки або колоректальну аденому або пухлину голови та шиї, інші захворювання, такі як синдром Коудена, хворобу Лермітта-Дудоса та синдром Баннаян-Зонана або захворювання, при яких аберантно активований шлях PI3K/PKB, гіперпроліферацію епідермісу, переважно псоріаз, гіперплазію передміхурової залози, неоплазію, переважно епітеліального характеру, переважно карциному молочної залози або плоскоклітинну карциному або лейкоз. Бажано, щоб сполуки були здатні приводити до ремісії пухлин та до попередження утворення метастазів пухлин та росту (в тому числі мікро-) метастазів. Крім того, їх можна використовувати при гіперпроліферації епідермісу, наприклад, псоріазі; при гіперплазії передміхурової залози; для лікування неоплазій, переважно епітеліального характеру, наприклад, карциноми молочної залози; при лейкозах; та при базально-клітинній карциномі, плоскоклітинній карциномі та старчому кератозі. Сполуки формули (I) також можна використовувати для лікування захворювань імунної системи, якщо в них приймають участь різні або, переважно, окремі ліпідкінази та/або (інші) серін/треонінпротеїнкінази.

Сполуки формули (I) можна одержати за наступними методиками:

Сполуку формули (I) перетворюють у сполуку формули (I) за відомими в даній галузі техніки хімічними реакціями, такими як видалення захисної групи, наприклад, видалення трет-бутоксикарбонільної (boc) групи за допомогою ТФК, нерозведеної або в присутності розчиннику, такого як полігалогенований алкан, наприклад, дихлорметан, при температурі від 0 °C до 40 °C; заміщення функціональної групи, наприклад, алкілювання гідроксигрупи з утворенням алкоксигрупи шляхом обробки сильною основою, такою як гідрид металу, наприклад, гідрид натрію, в апротонному розчиннику, наприклад, ТГФ або диметилформаміді, з наступним додаванням алкілгалогеніду, наприклад, метилйодиду, при температурі від -20 °C до 40 °C; або модифікація функціональної групи, наприклад, перетворення карбонілу в тіокарбоніл шляхом обробки реагентом Лавессона в розчиннику - циклічному простому ефірі, наприклад, діоксані при температурі від 60 °C до 120 °C або при кип'ятінні із зворотним холодильником.

Сполуку формули (I), у якій Y=CH, отримують за реакцією сполуки формули (II)



у якій

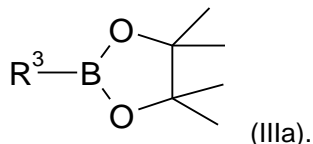
Hal означає галоген, переважно бром; та

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є такими, як визначено вище в даному винаході;

A: з бороновою кислотою формули III

R<sub>3</sub>-B(OH)<sub>2</sub> (III).

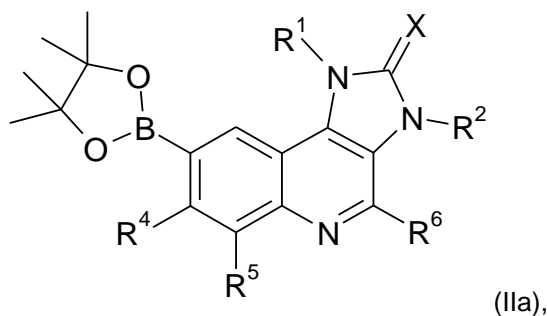
або ефіром боронової кислоти, таким як описуваний формулою IIIa



у якій R<sup>3</sup> є таким, як визначено для сполуки формули (I), в присутності основи та каталізатору в підходящому розчиннику та отримують сполуку формули (I),

або,

B: з біс(дибораном), таким як біс(пінаколято)-диборан, в присутності основи та каталізатору в підходящому розчиннику з одержанням проміжного продукту формули IIA:



з наступною реакцією сполуки формули (IIa) зі сполукою формули (IIIb):



у якій Hal означає галоген переважно бром, в присутності основи та каталізатору в підходящому розчиннику та отримують сполуку формули (I);

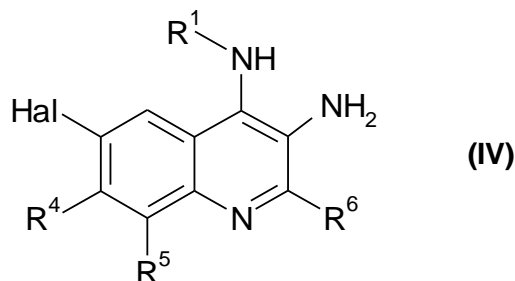
де зазначені вище вихідні сполуки II, IIa, III, IIIa та IIIb за необхідності також можуть міститися з функціональними групами в захищеному вигляді та/або у вигляді солей за умови, що міститься солеутворююча група та можлива реакція зі сполукою у вигляді солі;

будь-які захисні групи в захищеній похідній сполуки формули I необов'язково видаляють; та за необхідності проводять перетворення отриманої сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I) або її N-оксид, перетворення солі отриманої сполуки формули (I) у вільну сполуку або іншу сіль, або отриманої вільної сполуки формули (I) в сіль; та/або розділення отриманої суміші ізомерів сполук формули (I) на окремі ізомери.

Нижче приведено більш детальний опис кращих умов здійснення способу, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> приймають значення, приведені в даному винаході для сполук формули (I), якщо не зазначено інше.

Перетворення R<sup>2</sup> з H в замісник, що відрізняється від H, визначений вище для R<sup>2</sup>, можна провести шляхом обробки сполуки формули (I) або (II) в присутності сильної основи у підходящому розчиннику з наступним додаванням галогенуючого реагенту Hal-R<sup>2</sup>, де Hal означає галоген, переважно йод або бром, наприклад, метилйодиду.

Сполуку формули (II) отримують за реакцією сполуки формули (IV)



25

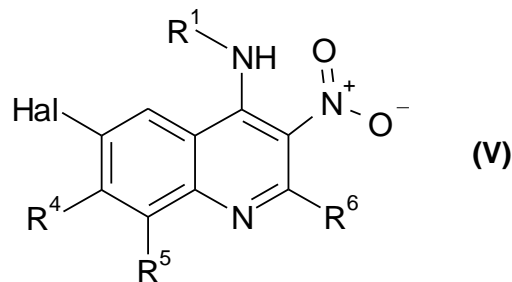
з фосгеном або трихлорметилхлорформіатом в підходящому розчиннику в присутності основи

у якій

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є такими, як вказано для сполуки формули (I).

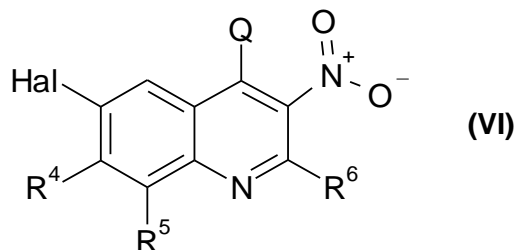
30

Сполуку формули (IV) отримують відновленням сполуки формули (V)



у якій замісники та символи є такими, як визначено для сполук формули (I), в присутності підходящого каталізатору, наприклад, скелетного каталізатору, такого як Ні Ренея, воднем в підходящому розчиннику, наприклад, спирті та/або циклічному простому алкіловому ефірі, такому як метанол та/або тетрагідрофуран; при переважних температурах, наприклад, від 0 °C до 50 °C, наприклад, при КТ.

Сполуку формули (V) переважно отримують за реакцією сполуки формули (VI)

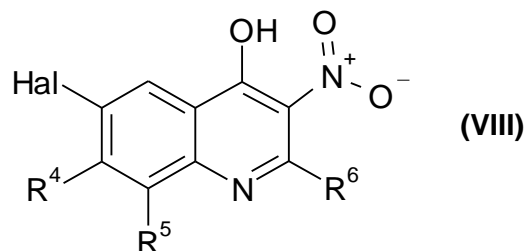


у якій Q позначає галоген, переважно хлор; та інші фрагменти та символи приймають значення, зазначені для сполук формули (I) зі сполукою формули (VII),

$R_1-NH_2$  (VII),

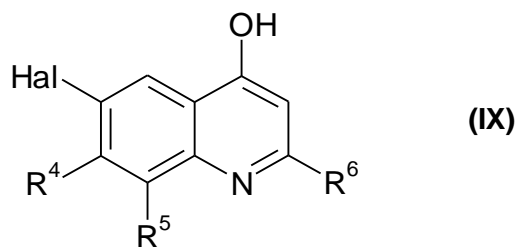
у якій  $R_1$  є таким, як визначено для сполуки формули (I), в присутності основи, такої як трет-ариламін, наприклад, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин, в підходящому розчиннику; переважно полярному апротонному розчиннику, такому як диметилацетамід, при кращих температурах реакційної суміші від 20 °C до 120 °C, наприклад, від 20 °C до 70 °C.

Сполуку формули (VI) можна одержати за реакцією сполуки формули (VIII),



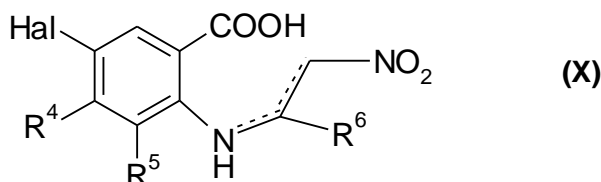
у якій фрагменти та символи приймають значення, зазначені для сполуки формули (I), з галогенангідридом неорганічної кислоти, переважно  $POCl_3$  (переважно без розчиннику) при підвищених температурах, наприклад, від 100 °C до 150 °C або при кип'ятінні із зворотним холодильником.

Сполука формули (VIII) відома в даній галузі техніки, її можна синтезувати за методиками, відомими в даній галузі техніки та/або вона є у продажу. Наприклад, її можна синтезувати за реакцією сполуки формули (IX),



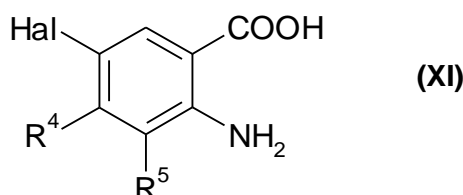
у якій фрагменти та символи приймають значення, зазначені для сполуки формули (I) (х переважно дорівнює 0), з азотною кислотою (водний розчин) при переважній температурі від 50 °C до 100 °C, наприклад, при 85 °C.

Сполуку формули (VIII) альтернативно можна синтезувати за реакцією сполуки формули (X),



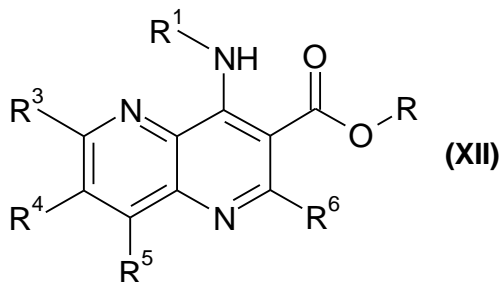
у якій фрагменти та символи приймають значення, зазначені для сполуки формули (I), з ангідридом карбонової кислоти, переважно з оцтовим ангідридом, переважно в присутності солі лужного металу карбонової кислоти, наприклад, ацетату калію, при переважній температурі від 50 °C до 150 °C, наприклад, приблизно при 100-140 °C.

Сполуку формули (X) можна отримати, наприклад, шляхом перетворення сполуки формули (XI),



у відповідну сполуку формули (X) за реакцією з нітрометаном в присутності гідроксиду лужного металу, переважно гідроксиду натрію, при кращих температурах приблизно від 0 °C до 60 °C, наприклад, від 0 °C до КТ з наступним виливанням продукту при охолодженні приблизно до 0 °C в концентровану HCl та додаванням сполуки формули (XI) та додаткової кількості концентрованої HCl з наступним проведенням реакції при кращих температурах від 0 °C до КТ з одержанням відповідної сполуки формули (X).

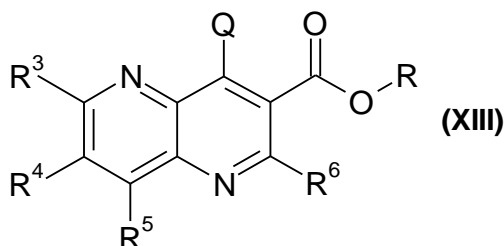
Сполуку формули (I), у якій Y=N, отримують у дві стадії шляхом омилення складноефірної групи шляхом обробки основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію в розчиннику, такому як простий циклоалкіловий ефір, що містить воду, наприклад, діоксан/вода, при температурі від 20 °C до 100 °C, переважно від 30 °C до 60 °C, та отримують сполуку формули (XII),



у якій R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є такими, як визначено вище в даному винаході та R позначає незаміщений або заміщений нижч. алкіл, наприклад, етил.

Виділений проміжний продукт, отриманий після нейтралізації реакційної суміші кислотою, такою як неорганічна кислота, наприклад, хлористоводнева кислота, та випарювання досуха за допомогою перегрупування Курциуса перетворюють в сполуку формули (I) шляхом утворення *in situ* проміжного ацилазиду шляхом обробки дифенілфосфорилазидом у апротонному розчиннику, такому як полярний апротонний, та/або полярному протонному, наприклад, суміші толуол/N-метилпіролідінон, в присутності основи, такої як трет-ариламін, наприклад, триетиламін, при температурі від 60 °C до 120 °C, наприклад, від 80 °C до 110 °C; при умовах проведення реакції проміжний ізоціанат самовільно циклізується з утворенням сполуки формули (I).

Сполуку формули (XII) переважно отримують за реакцією сполуки формули (XIII),



у якій

Q позначає галоген, переважно хлор; та

інші фрагменти приймають значення, зазначені для сполук формули (I), та R позначає

незаміщений або заміщений нижч. алкіл, наприклад, етил, зі сполукою формули (VII),

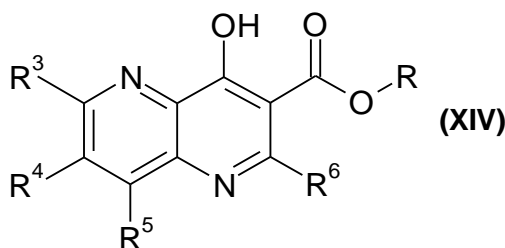
у якій R<sub>1</sub> є таким, як визначено для сполуки формули (I), в присутності основи, такої як трет-

ариламін, наприклад, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин, в підходящому розчиннику; переважно

поллярному апротонному розчиннику, такому як диметилацетамід, при кращих температурах

реакційної суміші від 20 °C до 120 °C, наприклад, від 20 °C до 70 °C.

Сполуку формули (XIII) переважно отримують за реакцією сполуки формули (XIV),



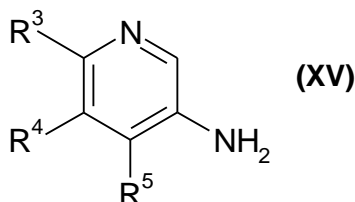
у якій фрагменти приймають значення, зазначені для сполуки формули (I) та R позначає

незаміщений або заміщений нижч. алкіл, наприклад, етил, з галогенангідридом неорганічної

кислоти, переважно POCl<sub>3</sub> (переважно без розчиннику) при підвищених температурах,

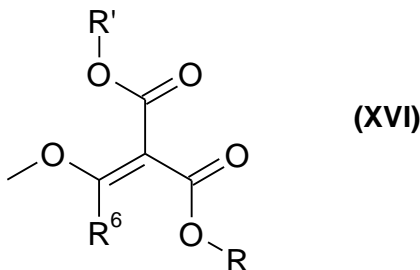
наприклад, від 100 °C до 150 °C або при кип'ятінні із зворотним холодильником.

Сполуку формули (XIV) переважно отримують за реакцією сполуки формули (XV),



у якій фрагменти приймають значення, зазначені для сполуки формули (I), зі сполукою

формули (XVI),

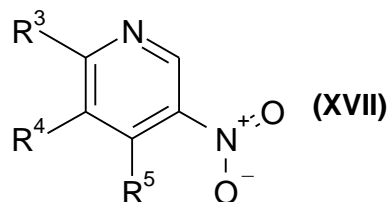


R та R'' незалежно вибрані з числа незаміщених або заміщених алкілів, наприклад, обидва

позначають етил; в розчиннику та під тиском, наприклад, в ксилолі в герметизованій посудині з

проведенням реакції при температурі від 150 °C до 300 °C, наприклад, від 220 °C до 250 °C.

Сполука формули (XV) відома в даній галузі техніки та її можна одержати відновленням сполуки формули (XVII),

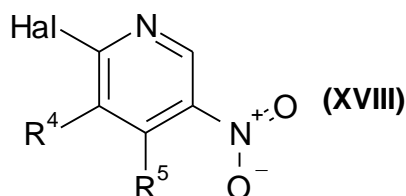


5

у якій фрагменти приймають значення, зазначені для сполуки формули (I) зі сполукою формули (XVI) в присутності підходящого каталізатору, наприклад, скелетного каталізатору, такого як Ni Ренея, воднем в підходящому розчиннику, наприклад, спирті та/або циклічному простому алкіловому ефірі, такому як метанол та/або тетрагідрофуран; при кращих

10

температурах, наприклад, від 0 °C до 50 °C, наприклад, при КТ.  
Сполука формули (XVII) відома в даній галузі техніки та її можна одержати за реакцією сполуки формули (XVIII),

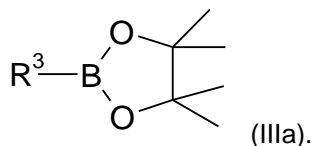


15

з бороновою кислотою формули III

$R_3\text{-B(OH)}_2$  (III).

або ефіром боронової кислоти, таким як описаний формулою IIIa



20

у якій  $R_3$  є таким, як визначено для сполуки формули (I), в присутності основи та каталізатору в підходящому розчиннику.

25

Інші вихідні речовини або відомі в даній галузі техніки, або їх можна одержати за методиками, відомими в даній галузі техніки, наприклад, за методиками, аналогічними описаним вище в даному винаході або в прикладах, та/або вони є у продажу.

Даний винахід також відноситься до нових вихідних речовин та/або проміжних продуктів та до способів їх одержання. Використовувані вихідні речовини та вибрані умови проведення реакцій переважно є такими, щоб привести до сполук, описаних, як кращі.

30

Інші вихідні речовини або відомі в даній галузі техніки, або їх можна одержати за методиками, відомими в даній галузі техніки, наприклад, за методиками, аналогічними описаним вище в даному винаході або в прикладах, та/або вони є у продажу.

Даний винахід також відноситься до нових вихідних речовин та/або проміжних продуктів та до способів їх одержання. Використовувані вихідні речовини та вибрані умови проведення реакцій переважно є такими, щоб привести до сполук, описаних, як кращі.

35

Солі сполук формули (I), що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна отримати за відомими методиками. Наприклад, солі сполук формули (I), що містять кислотні групи, можна отримати, шляхом обробки цих сполук сполуками металів, такими як солі лужних металів підходящих органічних карбонових кислот, наприклад, натрієва сіль 2-етилгексанової кислоти; органічними сполуками лужних металів або лужноземельних металів, такими як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію; відповідними сполуками кальцію або аміаком або підходящим органічним аміном, краще використовувати стехіометричні кількості або невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання з кислотами сполук формули (I) отримують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або підходящим іонообмінним

45

реагентом. Внутрішні солі сполук формули (I), що містять кислотну та основну солеутворюючі групи, наприклад, вільну карбоксигрупу або вільну аміногрупу, можна отримати, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як солі приєднання з кислотами, до ізоелектричної точки, наприклад, слабкими основами, або шляхом обробки іонообмінниками.

5 Солі можна звичайним чином перетворити у вільні сполуки; солі металів та амонію можна перетворити, наприклад, шляхом обробки підходящими кислотами; та солі приєднання з кислотами, наприклад, шляхом обробки підходящим основним реагентом.

Суміші ізомерів, отримувані у контексті даного винаходу, можна розділити за методикою, яка сама по собі відома, на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, шляхом розподілення в багатофазній суміші розчинників, перекристалізацією та/або за допомогою хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці з оберненою фазою; та рацемати можна розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та отримувану таким чином суміш діастереоізомерів розділити, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії на колонках з оптично активними речовинами.

Проміжні та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними методиками, наприклад, за допомогою хроматографічних методик, методик розподілення, перекристалізації тощо.

20 Додаткові стадії способу

На додаткових стадіях способу, проведених за необхідності, функціональні групи вихідних сполук, які не повинні приймати участь в реакції, можуть знаходитися в незахищеній формі або можуть бути захищені, наприклад, однією або більшою кількістю захисних груп. Потім захисні групи повністю або частково видаляють за відомими методиками.

25 Захисні групи та шляхи їх введення та видалення описані, наприклад, в публікаціях Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, London, NY (1973); Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, 4<sup>th</sup> Edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1974); та Theodora W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, NY (1981). Особливістю захисних груп є те, що їх можна видалити легко, тобто без протікання небажаних вторинних реакцій, наприклад, шляхом сольволізу, відновлення, фотолізу або, альтернативно, при фізіологічних умовах.

Однак кінцеві продукти формули (I) також можуть містити замісники, які також можна використовувати як захисні групи для вихідних речовин, призначених для одержання інших кінцевих продуктів формули (I). Таким чином, в обсязі даного опису тільки група, що легко видаляється, яка не є компонентом конкретного шуканого кінцевого продукту формули (I), називається "захисною групою", якщо в контексті не зазначено інше.

Загальні умови здійснення способу

Приведені нижче положення застосовні в цілому до всіх способів, зазначених вище та нижче в даному винаході, коли є кращими умови проведення реакцій, спеціально зазначені вище або нижче:

40 Всі зазначені вище стадії способу можна виконати за умов проведення реакцій, які самі по собі відомі, переважно при спеціально зазначених, за відсутності або звичайно в присутності розчинників або розріджувачів, переважно розчинників або розріджувачів, які інертні по відношенню до використовуваних реагентів та розчиняють їх, за відсутності або в присутності каталізаторів конденсації або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, у  $H^+$  формі; в залежності від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі в діапазоні від приблизно  $-100$  до приблизно  $190$  °C; переважно від приблизно  $-80$  до приблизно  $150$  °C, наприклад, від  $-80$  до  $-60$  °C, при КТ, від  $-20$  до  $40$  °C або при температурі кипіння; при атмосферному тиску або в закритій посудині, коли це доцільно, то під тиском та/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій утворювані суміші ізомерів можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери; або на будь-яку необхідну суміш ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, за методиками, аналогічними описаним в розділі "Додаткові стадії способу".

55 Розчинники, з числа яких можна вибрати розчинники, які є підходящими для будь-якої конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду; складні ефіри, такі як нижч. алкіл-нижч. алканоати, наприклад, етилацетат; прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір; або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан; рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол; спирти, такі як метанол, етанол



або 1- або 2-пропанол; нітрили, такі як ацетонітрил; галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ; аміди кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід; основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он; ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди нижч. алканкарбонових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид; циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан; або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо в описі способів не вказано інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілення.

Сполуки, включаючи їх солі, також можна отримати у вигляді гідратів або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, що застосовується для кристалізації. Можуть міститися різні кристалічні форми.

Даний винахід також відноситься до таким варіантів здійснення способу, в яких отримувана на будь-який стадії способу як проміжний продукт сполука застосовується як вихідна речовина, а потім виконується решта стадій способу, або в яких вихідна речовина утворюється при умовах проведення реакції або застосовується у вигляді довільної, наприклад, в захищеній формі або у формі солі, або сполуку, отримувану за способом, запропонованим в даному винаході, отримують за умов проведення реакції та потім обробляють *in situ*. В способі, запропонованому в даному винаході, переважно застосовуються такі вихідні речовини, які приводять до нових сполук формули (I), описаних на початку, як такі, що є особливо корисними. Особлива перевага надається умовам проведення реакцій, які аналогічні зазначеним в прикладах.

#### Фармацевтичні композиції

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуку формули (I), до їх застосування для лікування (в більш широкому варіанті здійснення даного винаходу та для профілактики) та до способу лікування залежного від ліпід- або протеїнкінази захворювання, особливо зазначених вище переважних захворювань, до сполук, призначених для зазначеного застосування, та до приготування фармацевтичних препаратів, переважно для зазначених застосувань.

Даний винахід також відноситься до проліків сполуки формули (I), які *in vivo* перетворюються у вихідну сполуку формули (I). Тому будь-яку вказівку на сполуку формули (I) слід розуміти, як вказівку та на відповідні проліки сполуки формули (I), якщо це є підходящим та доцільним. Фармакологічно прийнятні сполуки, запропоновані в даному винаході, можна застосовувати, наприклад, для приготування фармацевтичних композицій, які включають сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль у ефективній кількості як активний інгредієнт разом або в суміші із значною кількістю одного або більшої кількості неорганічних або органічних, твердих або рідких фармацевтично прийнятних носіїв.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка придатна для введення теплокровній тварині, переважно людині (або в клітині або лінії клітин, отримані від теплокровної тварини, переважно людини, наприклад, в лімфоцити) для лікування або, в більш широкому варіанті здійснення даного винаходу, попередження (= профілактики) захворювання, яке реагує на інгібування активності протеїнкінази, що включає кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, яка ефективна для зазначеного інгібування, переважно разом щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, являють собою призначені для ентерального, такого як назальне; ректального або перорального; або парентерального, такого як внутрім'язове або внутрівене, введення теплокровним тваринам (переважно людині), які включають ефективну дозу фармакологічно активного інгредієнту окремо або разом із значною кількістю фармацевтично прийнятного носія. Доза активного інгредієнту залежить від виду теплокровної тварини, маси тіла, віку та індивідуального стану, індивідуальних фармакокінетичних характеристик, захворювання, що піддається лікуванню, та шляху введення.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, яке реагує на інгібування ліпід- або протеїнкінази, який включає введення профілактично або переважно терапевтично ефективною (для зазначеного захворювання) кількості сполуки формули (I), запропонованої в даному винаході, переважно теплокровній тварині, наприклад, людині, якій внаслідок зазначеного захворювання необхідне таке лікування.

Доза сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, що підлягає введенню теплокровним тваринам, наприклад, людям з масою тіла, рівною приблизно 70 кг, переважно становить від приблизно 3 мг до приблизно 10 г, більш переважно від приблизно 10 мг до приблизно 1,5 г, найбільш переважно від приблизно 100 мг до приблизно 1000 мг/індивідуум/добу, переважно розділену на 1-3 разові дози, які можуть, наприклад, мати однаковий розмір. Звичайно діти приймають половину дози, встановленої для дорослих.

Фармацевтичні композиції включають від приблизно 1 до приблизно 95 %, переважно від приблизно 20 до приблизно 90 % активного інгредієнта. Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, можуть знаходитися, наприклад, в разовій дозовочній формі, такий як ампули, флакони, супозиторії, драже, таблетки або капсули.

5 Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, отримують за методикою, яка сама по собі відома, наприклад, за допомогою звичайного розчинення, ліофілізації, змішування, гранулювання або приготування лікарських препаратів.

10 Переважно використовують розчини активного інгредієнту, а також суспензії та переважно ізотонічні водні розчини або суспензії та, наприклад, у випадку ліофілізованих композицій, які включають один активний інгредієнт або разом з носієм, наприклад, манітом, такі розчини або суспензії готують до споживання. Фармацевтичні композиції можуть бути стерилізовані та/або можуть містити інертні наповнювачі, наприклад, консерванти, стабілізатори, змочуючі та/або емульгуючі агенти, солюбілізатори, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери; та їх отримують за методикою, яка сама по собі відома, наприклад, за звичайними методиками розчинення або ліофілізації. Зазначені розчини або суспензії можуть містити речовини, підвищуючі в'язкість, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, карбоксиметилцелюлоза, декстран, полівінілпіролідон або желатин.

20 Масляні суспензії як масла включають рослинні, синтетичні або напівсинтетичні масла, що звичайно застосовуються для ін'єкцій. Як такі особливо можна відмітити рідкі ефіри жирних кислот, які як компонент-кислоти містять довголанцюгову жирну кислоту, що містить 8-22 атомів вуглецю, переважно 12-22 атомів вуглецю, наприклад, лауринову кислоту, тридецилову кислоту, міристинову кислоту, пентадецилову кислоту, пальмітинову кислоту, маргарінову кислоту, стеаринову кислоту, арахідинову кислоту, бегенову кислоту або відповідні ненасичені кислоти, наприклад, олеїнову кислоту, елаїдинову кислоту, ерукову кислоту, брасидинову кислоту або лінолеву кислоту, за необхідності з додаванням антиоксидантів, наприклад, вітаміну Е,  $\beta$ -каротину або 3,5-ди-трет-бутил-4-гідрокситолуолу. Компонент-спирт цих ефірів жирних кислот містить максимально 6 атомів вуглецю та є моно- або полікислотним, наприклад, моно-, ди- або трикислотним; наприклад, метанол, етанол, пропанол, бутанол або пентанол; або їх ізомери, але переважно гліколь та гліцерин. Тому слід відмітити наступні ефіри жирних кислот: етилолеат, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, "лабрафіл М 2375" (поліоксietiленгліцеринтриолеат, Gattefosse, Paris), "Mirliol 812" (тригліцериди насичених жирних кислот, що мають ланцюги  $C_8$ - $C_{12}$ , Hüls AG, Germany), але переважно рослинні масла, такі як бавовняне масло, мигдальне масло, оливкове масло, касторове масло, кунжутне масло, соєве масло та більш переважно арахісове масло.

35 Композиції для ін'єкцій готують звичайним чином в стерильних умовах; це ж відноситься і до розфасовки композицій в ампули або флакони та герметизації контейнерів.

40 Фармацевтичні композиції для перорального введення можна приготувати шляхом об'єднання активного інгредієнту з твердими носіями, за необхідності гранулювання отриманої суміші та, після додавання відповідних інертних наповнювачів, переробки суміші, якщо це бажано або необхідно в таблетки, ядра драже або капсули. Їх також можна помістити в пластмасові носії, які забезпечують дифузію або виділення активних інгредієнтів в дозованих кількостях.

45 Підходящими носіями переважно є наповнювачі, такі як цукри, наприклад, лактоза, сахароза, маніт або сорбіт; препарати целюлози та/або фосфати кальцію, наприклад, трикальційфосфат або гідрофосфат кальцію; та зв'язуючі, такі як крохмальні пасти, отримувані, наприклад, з використанням кукурудзяного, пшеничного, рисового або картопляного крохмалю, желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідон; та/або, за необхідності розпушувачі, такі як зазначені вище крохмалі; та/або карбоксиметилкрохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота та її солі, такі як альгінат натрію. Інертними наповнювачами переважно є речовини, що покращують сипучість, та змащуючі речовини, наприклад, кремнієва кислота, тальк, стеаринова кислота та її солі, такі як стеарат магнію або кальцію; та/або поліетиленгліколь. На ядра драже наносять підходящі, необов'язково ентеросолюбільні покриття, зокрема, використовують концентровані розчини цукру, які можуть включати гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та/або діоксид титану; або розчини для нанесення покриттів в підходящих органічних розчинниках або, для одержання ентеросолюбільних покриттів, розчини підходящих препаратів целюлози, таких як фталат етилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. Капсули являють собою заповнювані сухими препаратами капсули, виготовлені з желатину, та м'які герметизуємі капсули, виготовлені з желатину та пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Заповнювані сухими

препаратами капсули можуть включати активний інгредієнт у вигляді гранул, наприклад, з наповнювачами, такими як лактоза; зв'язуючі, такі як крохмалі; та/або речовини, що надають ковзкість, такі як тальк або стеарат магнію; та за необхідності стабілізатори. В м'яких капсулах активний інгредієнт переважно розчинений або диспергований в підоходящих маслородібних

інертних наповнювачах, таких як жирні масла, парафінове масло або рідкий поліетиленгліколь, також можна додати стабілізатори та/або антибактеріальні агенти. Барвники або пігменти можна додати в покриття таблеток або драже або в корпусу капсул, наприклад, для ідентифікації або зазначення різних доз активного інгредієнту.

Фармацевтичні композиції для місцевого введення можна приготувати шляхом об'єднання активного інгредієнту з рідким носієм (наприклад, водним рідким носієм) для розчинення або диспергування активного інгредієнту разом з іншими необов'язковими інгредієнтами для приготування композицій, таких як розчинники/солюбілізатори, гелеутворюючі агенти, масла, стабілізатори, буфери та консерванти з одержанням, наприклад, розчину, лосьйону, гелю або мазі. Фармацевтичні композиції для місцевого введення можна приготувати, наприклад, для нанесення на шкіру. Фармацевтичні композиції для місцевого введення можуть містити від приблизно 0,1 % до приблизно 2 % активного інгредієнту, активним інгредієнтом переважно є сполука формули (I), переважно, сполука, описана в окремих прикладах в даному винаході.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, мають особливо гарну розчинність в органічних розчинниках. Тому сполуки, запропоновані в даному винаході, є особливо підходящими для місцевого нанесення, наприклад, ссавцю, такому як людина, наприклад, на шкіру зазначеного ссавця. Тому сполуки застосовні для включення в композиції, застосовні для місцевого нанесення. Таким чином, сполуки, що мають гарну розчинність, при місцевому введенні мають переваги перед сполуками, що мають меншу розчинність.

Розчинність деяких сполук визначали в органічних розчинниках ПЕГ400 (ПЕГ - поліетиленгліколь), пропіленгліколі та етанолі. Результати приведені в представлений нижче таблиці та свідчать про гарну розчинність зазначених сполук та показують, що ці сполуки є особливо підходящими для включення в композиції, застосовні для місцевого нанесення.

	Приклад 4.1	Приклад 58.1	Приклад 84.1	Приклад 191.1
Інертний наповнювач	Розчинність [мг/мл]	Розчинність [мг/мл]	Розчинність [мг/мл]	Розчинність [мг/мл]
ПЕГ400	>20	>26	>19	>23
Пропілен-гліколь	>20	>24	>20	>19
Абсолютний етанол	4,11	>22	>21	>24

### 30 Комбінації

Сполуку формули (I) також з успіхом можна застосовувати в комбінації одна з іншою або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, переважно з іншими антипроліферативними засобами. Такі антипроліферативні засоби включають, але не обмежуються тільки ними, інгібітори ароматази; антиестрогени; інгібітори топоізомерази I; інгібітори топоізомерази II; засоби, активні по відношенню до мікротрубочок; алкілуючі засоби; інгібітори гістондеацетилази; сполуки, які індують процеси диференціації клітин; інгібітори циклооксигенази; інгібітори MMP; інгібітори mTOR; протипухлинні антиметаболіти; сполуки платини; сполуки, призначені для вибіркового впливу/зменшення активності протеїн- або ліпідкінази та інші антиангіогенні сполуки; сполуки, які призначені для вибіркового впливу/зменшення або інгібування активності протеїн- або ліпідфосфатази; агоністи гонадореліну; антиандрогени; інгібітори метіонінамінопептидази; бісфосфонати; модифікатори біологічної відповіді; антипроліферативні антитіла; інгібітори гепаранази; інгібітори онкогенних ізоформ Ras; інгібітори теломерази; інгібітори протеосоми; засоби, що застосовуються при лікуванні злоякісних захворювань крові; сполуки, які призначені для вибіркового впливу/зменшення або інгібування активності Flt-3; інгібітори Hsp90; темозоломід (ТЕМОДАЛ®); та лейковорин.

Термін "інгібітор ароматази" при використанні в даному винаході означає сполуку, яка інгібує продукування естрогену, тобто перетворення субстратів андростендіону та тестостерону в естрон та естрадіол відповідно. Термін переважно включає, але не обмежується тільки ними, атаместан, екземестан та форместан та, переважно, нестероїдні сполуки, переважно аміноглютетимід, роглетимід, піроглютетимід, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол та летрозол. Екземестан можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою АРОМАЗИН. Форместан можна вводити,

наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ЛЕНТАРОН. Фадрозол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою АФЕМА. Анастрозол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою АРИМІДЕКС. Летрозол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ФЕМАРА або ФЕМАР. Аміноглутетимід можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ОРІМЕТЕН. Комбінація, запропонована в даному винаході, що включає хіміотерапевтичний засіб, який являє собою інгібітор ароматази, є особливо підходящою для лікування гормонально-рецепторопозитивних пухлин, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "антиестроген" при використанні в даному винаході відноситься до сполуки, яка протидіє впливу естрогену на рівні естрогенного рецептору. Термін включає, але не обмежується тільки ними, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен та ралоксифенгідрохлорид. Тамоксифен можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою НОЛВАДЕКС. Ралоксифенгідрохлорид можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ЕВІСТА. Фулвестрант можна приготувати так, як це розкрито у US 4659516, або його можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ФАЗЛОДЕКС. Комбінація, запропонована в даному винаході, що включає хемотерапевтичний засіб, який являє собою антиестроген, є особливо корисною для лікування естрогенних рецепторопозитивних пухлин, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "антиандроген" при використанні в даному винаході відноситься до будь-якої сполуки, яку може інгібувати біологічний вплив андрогенних гормонів, та включає, але не обмежується тільки ними, бікалутамід (КАСОДЕКС), який можна приготувати, наприклад, так, як це розкрито у патенті US № 4636505.

Термін "агоніст гонадореліну" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, абарелікс, госсерелін та госсерелінацетат. Госсерелін розкритий в U.S. № 4100274 та його можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ЗОЛАДЕКС. Абарелікс можна приготувати, наприклад, так, як це розкрито у US № 5843901.

Термін "інгібітор топоізомерази I" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, топотекан, гіматекан, іринотекан, камптотецин та його аналоги, 9-нітрокамптотецин та макромолекулярний кон'югат камптотецину PNU-166148 (сполука A1 в WO 99/17804). Іринотекан можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою КАПМТОСАР. Топотекан можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ПІКАМТИН.

Термін "інгібітор топоізомерази II" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, антрацикліни, такі як доксорубіцин (включаючи ліпосомну композицію, наприклад, КАЕЛІКС), даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, неморубіцин, антрахінони мітоксантрон та лозоксантрон та подофілотоксини етопозид та теніпозид. Етопозид можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ЕТОПОФОС. Теніпозид можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою VM 26-БРИСТОЛ. Доксорубіцин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою АДРИБЛАСТИН або АДРІАМІЦИН. Епірубіцин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ФАРМОРУБІЦИН. Ідарубіцин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ЗАВЕДОС. Мітоксантрон можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою НОВАНТРОН.

Термін "засіб, активний по відношенню до мікротрубочок" відноситься до стабілізуючих мікротрубочки, дестабілізуючих мікротрубочки засобів, та інгібіторів полімеризації мікротубуліну та включаючи, але не обмежуючись тільки ними, таксани, наприклад, паклітаксел та доцетаксел; алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин, переважно вінбластинсульфат, вінкрестин, переважно вінкрестинсульфат та винорелбін, дискодермоліди, колхіцин та епотилони та їх похідні, наприклад, епотилон В або D або його похідні. Паклітаксел можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, ТАКСОЛ. Доцетаксел можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ТАКСОТЕР. Вінбластинсульфат можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ВІНБЛАСТИН R.P. Вінкрестинсульфат можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою

ФАРМИСТИН. Дискодермолід можна одержати, наприклад, так, як це розкрито в US №5010099. також включені похідні епотилону, які розкриті у WO 98/10121, US №6194181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 та WO 00/31247. Особливо кращими є епотилон А та/або В.

5 Термін "алкілюючі средство" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан та нітрозосечовину (BCNU або гліадел). Циклофосфамід можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ЦИКЛОСТИН. Іфосфамід можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ГОЛОКСАН.

10 Термін "інгібітори гістондеацетилази" або "інгібітори HDAC" відноситься до сполук, які інгібують гістондеацетилазу та які мають антипроліферативну активність. Вони включають сполуки, розкриті у WO 02/22577, переважно N-гідрокси-3-[4-[[2-(гідроксиетил)]2-(1H-індол-3-іл)етил]-аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід, N-гідрокси-3-[4-[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)-етил]-аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід та їх фармацевтично прийнятні солі. Вони також переважно включають субероїланлід гідроксамової кислоти (САГА).

15 Термін "протипухлинний аниметаболіт" включає, але не обмежується тільки ними, 5-фторурацил, або 5-FU, капецитабін, гемцитабін, деметилуючі ДНК агенти, такі як 5-азацитидин та децитабін, метотрексат та едатрексат та антагоністи фолієвої кислоти, такі як пеметрексед. Капецитабін можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою КСЕЛОДА. Гемцитабін можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ГЕМЗАР. Також включені моноклональні антитіла трастузумаб, які можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ГЕРЦЕПТИН.

20 Термін "сполука платини" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, карбоплатин, цисплатин, цисплатинум та оксалиплатин. Карбоплатин можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою КАРБОПЛАТ. Оксалиплатин можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій він продається, наприклад, під торговельною назвою ЕЛОКСАТИН.

30 Термін "сполуки, вибірково діючі/зменшуючі активність протеїн- або ліпідкінази"; або "активності протеїн- або ліпідфосфатази"; або "інші антиангіогенні сполуки" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, інгібітори протеїнтирозинкінази та/або серін- та/або треонінкінази або ліпідкінази, наприклад,

а) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність рецепторів тромбоцитарного фактору росту (PDGFR), такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність PDGFR, переважно сполуки, які інгібують рецептор PDGF, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідинаміну, наприклад, іматиніб, SU101, SU6668 та GFB-111;

35 б) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність рецепторів фактору росту фібробластів (FGFR);

40 в) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність рецептору інсуліноподібного фактору росту I (IGF-IR), такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність IGF-IR, переважно сполуки, які інгібують активність кінази рецептору IGF-I, такі як сполуки, розкриті у WO 02/092599;

д) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність сімейства тирозинкіназ рецептору Trk;

45 е) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність сімейства тирозинкіназ рецептору Axl;

ф) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність тирозинкінази рецептору c-Met;

50 г) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність тирозинкінази рецептору Kit/SCFR;

40 г) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність тирозинкіназ рецептору C-kit - (частина сімейства PDGFR), такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства тирозинкіназ рецептору c-Kit, переважно сполуки, які інгібують рецептор c-Kit, наприклад, іматиніб;

55 і) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність представників сімейства c-Abl, продуктів їх злиття з генами, наприклад, BCR-Abl кінази, такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність представників сімейства c-Abl та продуктів їх злиття з генами, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідинаміну, наприклад, іматиніб, PD180970, AG957, NSC 680410 або PD173955, що випускається фірмою ParkeDavis;

ж) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність представників сімейства протеїнкіназ C (PKC) та сімейства Raf серін/треонінкіназ, представників сімейства MEK, SRC, JAK, FAK, PDK та Ras/MAPK або сімейства кіназ PI(3), або сімейства кіназ, зв'язаних з кіназою PI(3), та/або представників сімейства циклінзалежних кіназ (CDK) та особливо похідні

стауроспорину, розкриті в патенті U.S. №5093330, наприклад, мидостаурин; приклади інших сполук включають, наприклад, UCN-01, сафінгол, BAY 43-9006, бріостатин 1; перифосин; ілмофосин; RO 318220 та RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; ізохінолінові сполуки, такі як розкриті в WO 00/09495; FTIs; PD184352; або QAN697 (інгібітор P13K);

к) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність інгібіторів

протеїнтирозинкінази, включаючи іматинібмезилат (ГЛЕЄВЕК) або тирфостин. Тирфостин переважно являє собою сполуку з низькою молекулярною масою ( $M_r < 1500$ ) або її фармацевтично прийнятну сіль, переважно сполуку, вибрану з групи, що включає клас бензиліденмалонітрилів або клас S-арилбензолмалонітрилів або клас бісубстратних хінолінів, більш переважно будь-яку сполуку, вибрану з групи, що включає тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+)-енантіомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 та адафостин (адамантиловий ефір 4-[(2,5-дигідроксифеніл)метил]аміно}-бензойної кислоти; NSC 680410, адафостин);

л) сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність сімейства тирозинкіназ рецептору епідермального факторк ростк (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 у вигляді гомо- або гетеродимерів) та їх мутантів, такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства рецепторів епідермального фактору росту, переважно сполуки, білки або антитіла, які інгібують представників сімейства тирозинкіназ рецептору EGF, наприклад, рецептору EGF, ErbB2, ErbB3 та ErbB4, або зв'язуються з EGF або лігандами, що відносяться до EGF, та переважно є такими сполуками, білками або моноклональними антитілами, які загалом та конкретно розкриті в WO 97/02266, наприклад, сполука прикладу 39, або в EP 0564409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0566226, EP 0787722, EP 0837063, US 5747498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 та, особливо, у WO 96/30347 (наприклад, сполука, відома як CP 358774), WO 96/33980 (наприклад, споулка ZD 1839) та WO 95/03283 (наприклад, споулка ZM105180); наприклад, трастузумаб (герцептин), цетуксимаб, іресса, тарцева, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 або E7.6.3, та похідні 7H-піроло-[2,3-d]піримідину, які розкриті у WO 03/013541.

Інші антиангіогенні сполуки включають сполуки, що характеризуються іншим механізмом своєї активності, наприклад, що не відноситься до інгібування протеїн- або ліпідкінази, наприклад, талідомід (ТАЛОМІД) та TNP-470.

Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність протеїн- або ліпідфосфатази, є, наприклад, інгібіторами фосфатази 1, фосфатази 2A, PTEN або CDC25, наприклад, оадаева кислота або її похідні.

Сполуки, які індують процеси диференціації клітин, являють собою наприклад, ретиноеву кислоту,  $\alpha$ -,  $\gamma$ - або  $\delta$ -токоферол або  $\alpha$ -,  $\gamma$ - або  $\delta$ -токотриєнол.

Термін "інгібітор циклооксигенази" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, наприклад, інгібітори Cox-2, 5-алкілзаміщену 2-ариламінофенілоцтову кислоту та похідні, такі як целекоксиб (ЦЕЛЕБРЕКС), рофекоксиб (ВІОКС), еторикоксиб, валдекоксиб або 5-алкіл-2-ариламінофенілоцтова кислота, наприклад, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фтораміно)фенілоцтова кислота або луміракоксиб.

Термін "бісфосфонати" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, етридонову, клодронову, тилудронову, памідронову, алендронову, ібандронову, риседронову та золендронову кислоту. "Етридонову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою ДИДРОНЕЛ. "Клодронову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою БОНЕФОС. "Тилудронову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою СКЕЛІД. "Памідронову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою АРЕДІА™. "Алендронову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою ФОСАМАКС. "Ібандронову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою БОНДРАНАТ. "Риседронову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою АКТОНЕЛ. "Золендронову кислоту" можна вводити, наприклад, в тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торговельною назвою ЗОМЕТА.

Термін "інгібітори mTOR" відноситься до сполук, які інгібують мішень впливу рапаміцину у ссавців (mTOR) та які мають антипроліферативну активність, такі як сіролімус (рапамун®), еверолімус (цетикан™), CCI-779 та ABT578.

5 Термін "інгібітор гепаринази" при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують розкладання гепаринсульфату. Термін включає, але не обмежується тільки ним, PI-88.

Термін "модифікатор біологічної відповіді" при використанні в даному винаході означає лімфокін або інтерферони, наприклад, інтерферон  $\gamma$ .

10 Термін "інгібітор онкогенних ізоформ Ras", наприклад, H-Ras, K-Ras, або N-Ras, при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують онкогенну активність Ras, наприклад, "інгібітор фарнезилтрансферази", наприклад, L-744832, DK8G557 або R115777 (зарнестра).

15 Термін "інгібітор теломерази" при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність теломерази. Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність теломерази, переважно являють собою сполуки, які інгібують рецептор теломерази, наприклад, теломестатин.

20 Термін "інгібітор метіонінамінопептидази" при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність метіонінамінопептидази. Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність метіонінамінопептидази, являють собою, наприклад, бенгамід або його похідні.

Термін "інгібітор протеосоми" при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність протеосоми. Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність протеосоми, включають, наприклад, PS-341 та MLN 341.

25 Термін "інгібітор матричної металопротеїнази" або "інгібітор MMP" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, пептидоміметичні та непептидоміметичні інгібітори колагену, похідні тетрацикліну, наприклад, пептидоміметичний інгібітор гідроксамату - батимастат та його маючий пероральну біологічну доступність аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B або AAJ996.

30 Термін "засоби, що застосовуються при лікуванні злоякісних захворювань крові" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, FMS-подібні інгібітори тирозинкінази, наприклад, сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі активність рецепторів FMS-подібної тирозинкінази (Flt-3R); інтерферон, 1-b-D-арабінофурансилцитозин (ara-c) та бісульфан; та інгібітори ALK, наприклад, сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують кіназу анапластичної лімфоми.

35 Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність рецепторів FMS-подібної тирозинкінази (Flt-3R), переважно являють собою сполуки, білки або антитіла, які інгібують представників сімейства тирозинкіназ рецептору Flt-3R, наприклад, PKC412, мідостаурин, похідна стауроспорину, SU11248 та MLN518.

40 Термін "інгібітори HSP90" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують специфічну АТФазну активність HSP90; руйнують, вибірково діють, зменшують або інгібують клієнтні білки HSP90 по убівітиновому шляху протеосоми. Сполуки, вибірково діючі, зменшуючі або інгібуючі специфічну АТФазну активність HSP90, переважно являють собою сполуки, білки або антитіла, які інгібують специфічну АТФазну активність HSP90, наприклад, 17-аліламіно, 17-деметоксигелданаміцин (17AAG), похідну гелданаміцину, інші споріднені з гелданаміцином сполуки, радицикол та інгібітори HDAC.

45 Термін "антипроліферативні антитіла" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, трастузумаб (герцептин™), трастузумаб-DM1, ерлотиніб (тарцева™), бевацизумаб (авастин™), ритуксимаб (ритуксан®), PRO64553 (анти-CD40) та 2C4 антитіла. Під антитілами розуміються, наприклад, інтактні моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, полівалентні антитіла, сформовані щонайменше з двох інтактних антитіл, та фрагменти антитіл, якщо вони мають необхідну біологічну активність.

55 Для лікування гострого мієлолейкозу (ГМЛ) сполуки формули (I) можна використовувати в комбінації із стандартними протилейкозними препаратами, переважно в комбінації з препаратами, що застосовуються для лікування ГМЛ. Сполуки формули (I) переважно можна вводити в комбінації, наприклад, з інгібіторами фарнезилтрансферази та/або іншими лікарськими препаратами, що застосовуються для лікування ГМЛ, такими як даунорубіцин, адриаміцин, Ага-С, VP-16, теніпозид, мітоксантрон, ідарубіцин, карбоплатин та PKC412.

Структура активних агентів, у яких є кодові номери, родові або торгові назви, приведена в останньому виданні довіднику "The Merck Index" та в базах даних, наприклад, Patents International (наприклад, IMS World Publications).

Зазначені вище сполуки, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою формули (I), можна отримати та вводити так, як приведено в настановах в даній галузі техніки, як в цитованих вище документах.

Сполуку формули (I) також з успіхом можна застосовувати в комбінації з відомими терапевтичними засобами, наприклад, з введенням гормонів або, переважно променевою терапією.

Сполуку формули (I), зокрема, можна застосовувати як радіосенсибілізуючий засіб, переважно для лікування пухлин, які мають погану чутливість до променевої терапії.

"Комбінація" означає фіксовану комбінацію в одній дозованій формі або набір компонентів для комбінованого введення, при якому сполуку формули (I) та компонент комбінації можна незалежно вводити одночасно або окремо через визначені проміжки часу, що, зокрема, дозволяє компонентам комбінації робити спільний, наприклад, синергетичний вплив, або будь-яку їх комбінацію. Терміни "спільне введення" або "комбіноване введення" та т. п. при використанні в даному винаході означають введення вибраного компоненту комбінації одному суб'єкту, який цього потребує, (наприклад, пацієнту) та включають режими лікування, при яких засоби необов'язково вводять одним і тим же шляхом або в один і той же час. Термін "фармацевтична комбінація" при використанні в даному винаході означає препарат, отриманий змішуванням або комбінуванням більше одного активного інгредієнту, та включає фіксовані та нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполука формули I та компонент комбінації, обидва вводять пацієнту одночасно у вигляді одного об'єкта або дози. Термін "нефіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполуку формули (I) та компонент комбінації, обидва вводять пацієнту у вигляді окремих об'єктів разом, одночасно або послідовно без встановлених часових обмежень та таке введення забезпечує терапевтично ефективні вмісти цих двох сполук в організмі пацієнта. Останнє також відноситься до змішаного лікування, наприклад, введення трьох або більше її кількості активних інгредієнтів.

Приведені нижче приклади є тільки ілюстративними та ніяким чином не обмежують обсяг приведеної формули винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

Приведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу без обмеження його обсягу:

Температури вимірюють в градусах Цельсія. Якщо не зазначене інше, реакцію проводять при КТ. Для одержання проміжних продуктів та сполук прикладів використовують наступні методики ВЕРХ/МС та МС:

Методика ВЕРХ:

Методика А

ВЕРХ в лінійному градієнтному режимі від  $A=H_2O$  /ТФК 1000:1 до  $B = \text{ацетонітрил/ТФК}$  1000:1

Градієнтний режим 1: 2-100 % В за 4,5 хвил. та 1 хвил. при 100 % В; колонка: Chromolith Performance 100 мм×4,5 мм (Merck, Darmstadt, Germany); швидкість потоку 2 мл/хвил. Детектування при 215 нм.

Методика РХ-МС:

Методика В

Система: Agilent 1100 Series з Waters Micromass ZQ

Колонка: XBridge C18, 3×30 мм, 2,5 мкм

Швидкість потоку: 1,4-2,4 мл/хвил.

Елюент А:  $H_2O$ , що містить 5 % ацетонітрилу та 0,8 %  $HCOOH$

Елюент В: ацетонітрил, що містить 0,6 %  $HCOOH$

Градієнтний режим: 0 – 2,4 хвил.: від 10 % до 95 % В

В приведених нижче прикладах використовуються зазначені нижче аббревіатури:

ДХМ дихлорметан

ДІПЕА N, N-діізопропілетиламін

ДМА диметилацетамід

ДМЕ 1,2-диметоксиетан

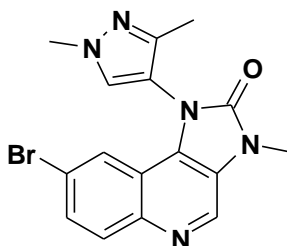
ДМФА N, N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

EtOAc етилацетат

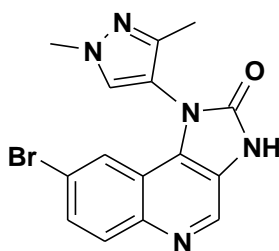


год. година(и)  
 ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія  
 ВВ високий вакуум  
 iPrMgCl ізопропілмагнійхлорид  
 iPrOH ізопропанол  
 РХ-МС рідинна хроматографія разом з мас-спектрометрією  
 MeOH метанол  
 мл мілілітр(и)  
 хвил. хвилина (хвилини)  
 МС-ЕР мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням  
 NMP N-метил-2-піролідон  
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II)  
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  біс(трифенілфосфін)паладій(II)дихлорид  
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0).  
 qt квінтиплет  
 РС реакційна суміш  
 КТ кімнатна температура  
 ТЕА триетиламін  
 ТФК трифтороцтова кислота  
 ТГФ тетрагідрофуран  
 $t_R$  час утримання  
 ТРТУ О-(1,2-дигідро-2-оксо-1-піридил)-N, N,N'-тетраметилуроній-тетрафторборат  
 Проміжний продукт А: 8-Бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



NaOH (0,568 г, 14,19 ммоль) та тетрабутиламонійбромід (0,229 г, 0,710 ммоль) додавали до суміші 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія А.1, 3,10 г, 7,100 ммоль) з ДХМ (108 мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (54 мл) та перемішували при КТ впродовж 5 хвил. Потім додавали йодметан (1,52 мл, 24,1 ммоль) та суміш перемішували впродовж 14 годин при КТ. Додавали йодметан (0,4 мл, 6,35 ммоль) та РС перемішували при КТ впродовж 23,5 годин. Потім РС екстрагували за допомогою ДХМ (2х), промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок розчиняли в ДХМ та очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH 0 % - 4,5 %) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (ВЕРХ:  $t_R$  2,37 хвил. (методика А);  $M+N=374$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91-7,99 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

Стадія А.1: 8-Бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

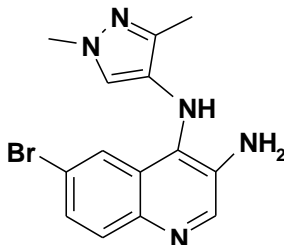


До розчину 6-бром-N\*4\*-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-хінолін-3,4-діаміну (стадія А.2, 3,15 г, 8,15 ммоль) та ТЕА (1,36 мл, 9,79 ммоль) в ДХМ (65 мл) після охолодження в бані з льодом в атмосфері аргону додавали розчин трихлорметилхлорформіату (1,08 мл, 8,97 ммоль в ДХМ (65 мл)). Цю суміш перемішували впродовж 25 хвил. при 0 °С. Потім реакцію зупиняли насиченим

водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (300 мл) та 10 М водним розчином  $\text{NaOH}$  (4 мл) та ретельно перемішували. Фази розділяли та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (ВЕРХ  $t_R$  2,29

5 хвил. (методика А);  $M+N=360$ ;  $M-N=358$  МС-ЕР).

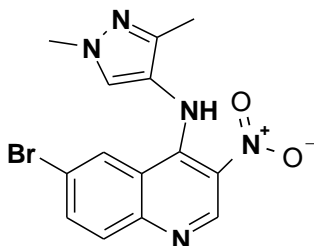
Стадія А.2 6-Бром- $N^4$ -(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-хінолін-3,4-діамін



10 (6-Бром-3-нітрохінолін-4-іл)-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-амін (стадія А.3, 3,67 г, 9,73 ммоль) впродовж 5 годин при КТ струшували в суміші  $\text{MeOH}/\text{TGF}$  1:1 (120 мл) при тиску  $\text{H}_2$ , рівному 1,1 бар, в присутності нікелю Ренея (1,50 г) як каталізатору. РС фільтрували через целіт, каталізатор промивали сумішшю  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  та розчин випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини (ВЕРХ  $t_R$  2,44 хвил. (методика

15 А);  $M+N=334$ ;  $M-N=332$  МС-ЕР).

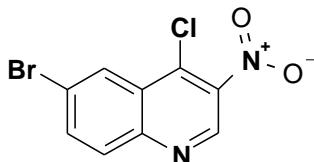
Стадія А.3 (6-Бром-3-нітрохінолін-4-іл)-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-амін



20 До суміші 6-бром-4-хлор-3-нітрохіноліну (стадія А.4, 3,0 г, 20,43 ммоль) та 4-аміно-1,3-диметилпіразолу• $\text{HCl}$  (ChemCollect, Remscheid, Germany, 1,85 г, 12,53 ммоль) в  $\text{DMA}$  (45 мл) додавали 1,2,2,6,6-пентаметилпєридин (6,67 мл, 36,5 ммоль). РС перемішували при 50 °С впродовж 4,5 годин. Потім РС охолоджували до КТ та реакцію зупиняли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ . Суспензію фільтрували, твердий осад на фільтрі промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  та сушили у вакуумі, потім розчиняли в  $\text{EtOAc}$ . Розчин промивали сольовим розчином (2×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді

25 помаранчевої твердої речовини (ВЕРХ  $t_R$  2,55 хвил. (методика А);  $M+N=362$ ;  $M-N=360$  МС-ЕР).

Стадія А.4 6-Бром-4-хлор-3-нітрохінолін



30

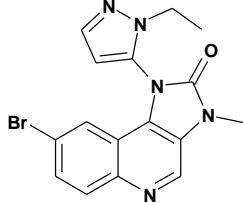
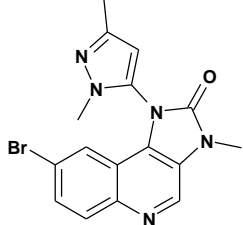
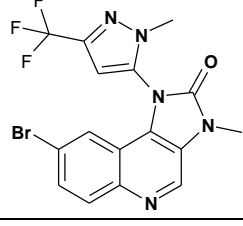
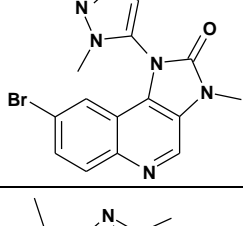
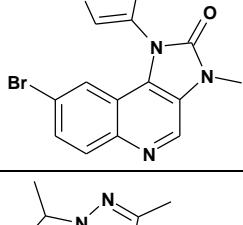
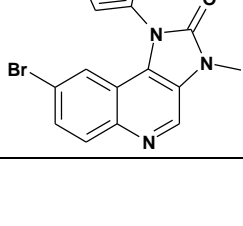
6-Бром-3-нітрохінолін-4-ол (Fluorochem Ltd., Derbyshire, UK, 10 г, 37,2 ммоль) додавали до  $\text{POCl}_3$  (70 мл). РС перемішували при 120 °С впродовж 17 годин. Потім РС охолоджували в бані з льодом, потім повільно по краплям додавали до води з льодом. Осад фільтрували та промивали холодною водою. Залишок розчиняли в  $\text{ДХМ}$ , промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (ВЕРХ  $t_R$  3,64 хвил. (методика А)).

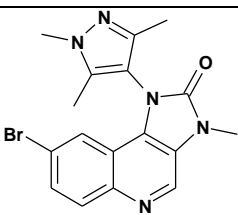
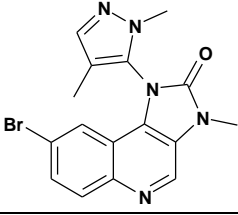
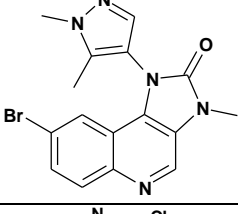
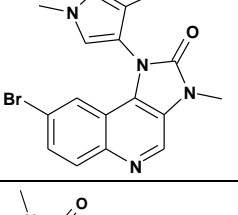
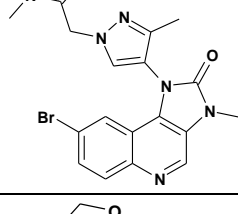
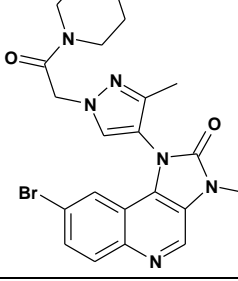
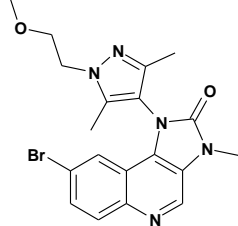
35 Наступні проміжні продукти синтезували аналогічно тому, як описано для проміжного продукту А, з використанням як заміни для 4-аміно-1,3-диметилпіразолу• $\text{HCl}$  іншого вихідного амінопіразолу:

40 5-Аміно-1-етилпіразол (Aldrich, Buchs, Switzerland; В).

5

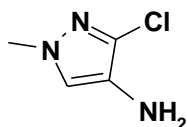
5-Аміно-1,3-диметилпіразол (Aldrich, Buchs, Switzerland; C).  
 5-Аміно-1-метил-3-(трифторметил)піразол (Art-Chem, Akos, Steinen, Germany; D).  
 5-Аміно-1-метилпіразол (Combi-Blocks, San Diego, USA; E).  
 4-Аміно-1-етил-3-метилпіразол.HCl (Art-Chem, Akos, Steinen, Germany; F).  
 4-Аміно-1-ізопропіл-3-метилпіразол.HCl (Art-Chem, Akos, Steinen, Germany; G).  
 4-Аміно-1,3,5-триметилпіразол (ABCR, Karlsruhe, Germany; H).  
 5-Аміно-1,4-диметилпіразол (ChemBridge, San Diego, USA; I).  
 4-Аміно-1,5-диметилпіразол•2HCl (Art-Chem, Akos, Steinen, Germany; J).

Проміжний продукт	Структура	Назва проміжного продукту	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
B		8-Бром-1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	372, 374	2,66
C		8-Бром-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	372, 374	2,65
D		8-Бром-3-метил-1-(2-метил-5-трифторметил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	426, 428	3,22
E		8-Бром-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	358, 360	2,54
F		8-Бром-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	386, 388	2,54
G		8-Бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	400, 402	2,70

Проміжний продукт	Структура	Назва проміжного продукту	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
H		8-Бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	386, 388	2,44
I		8-Бром-1-(2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	372, 374	2,65
J		8-Бром-1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	372, 374	2,39
K		8-Бром-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	392, 394 характеристики BrCl	2,55
L		2-[4-(8-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-N, N-диметилацетамід	443, 445	2,39
M		8-Бром-3-метил-1-[3-метил-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	475, 477	2,52
N		8-Бром-1-[1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	430, 432	2,51

Проміжний продукт	Структура	Назва проміжного продукту	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
О		2-[4-(8-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3,5-диметилпіразол-1-іл]-N,N-диметилацетамід	457, 459	2,36
Р		2-[4-(8-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-N-етил-N-метилацетамід	457, 459	2,46

## Стадія К.1 3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іламін

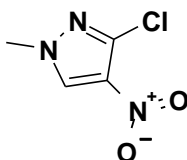


5

3-Хлор-1-метил-4-нітро-1Н-піразол (стадія К.2, 1,0 г 6,19 ммоль) струшували в суміші МеОН/ТГФ 1:1 (62 мл) при тиску  $H_2$ , рівному 1,1 бар, в присутності нікелю Ренея (0,35 г) як каталізатору впродовж 24 годин при КТ. РС фільтрували через целіт, каталізатор промивали декілька разів сумішшю МеОН/ТГФ та фільтрат випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді синього масла (ВЕРХ  $t_R$  0,89 хвил. (методика А); М+Н=132 МС-ЕР).

10

## Стадія К.2 3-Хлор-1-метил-4-нітро-1Н-піразол

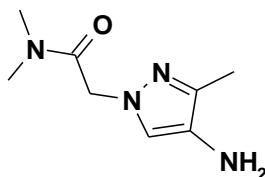


15

До розчину 3-хлор-1-метилпіразолу (Maybridge, Basel, Switzerland, 953 мг, 8,18 ммоль) в концентрованій сірчаній кислоті (1,4 мл) при охолодженні в бані з льодом впродовж 30 хвил. додавали азотну кислоту, що димить, (1,19 мл, 28,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 годин, потім виливали в суміш води з льодом та екстрагували за допомогою ЕтОАс (2×). Органічні шари промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (2×) та сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (ВЕРХ  $t_R$  2,24 хвил. (методика А); М+Н=162 МС-ЕР).

20

## Стадія L.1 2-(4-Аміно-3-метилпіразол-1-іл)-N, N-диметилацетамід

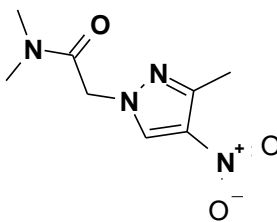


25

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії К.1, з використанням N, N-диметил-2-(3-метил-4-нітропіразол-1-іл)-ацетаміду (стадія L.2) та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ  $t_R$  1,03 хвил. (методика А); М+Н=183 МС-ЕР).

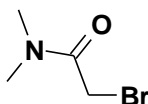
30

## Стадія L.2 N, N-Диметил-2-(3-метил-4-нітропіразол-1-іл)-ацетамід



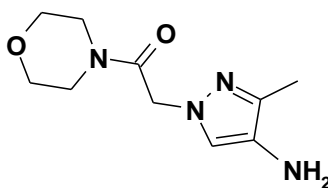
До розчину 3-метил-4-нітропіразолу (Apollo, Cheshire, UK, 500 мг, 3,93 ммоль) в ДМФА (10 мл) додавали 55 % NaH в маслі (198 мг, 4,54 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвил. при КТ. Потім до реакційної суміші додавали розчин 2-бром-N, N-диметилацетаміду (стадія L.3, 720 мг, 4.34 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при КТ, потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×), сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 97:2 до 75:25; обернена фаза, силікагель). Фракції, що містять продукт, об'єднували, підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> та концентрували, потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (ВЕРХ t<sub>R</sub> 2,06 хвил. (методика А); М+Н=213 МС-ЕР).

Стадія L.3 2-Бром-N, N-диметилацетамід



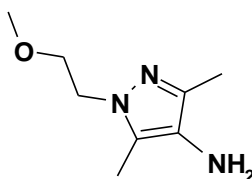
До розчину бромацетилброміду (Aldrich, Buchs, Switzerland, 4,56 г, 22,6 ммоль) в дихлорметані (90 мл) послідовно додавали 2 М розчин диметиламіну в ТГФ (Aldrich, Buchs, Switzerland, 14 мл, 28 ммоль) та триетиламін (3,8 мл, 27,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при КТ, потім розбавляли дихлорметаном та промивали 2 М водним розчином HCl, насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді коричневатого масла (ВЕРХ t<sub>R</sub> 1,64 хвил. (методика А); М+Н=166, 168 МС-ЕР).

Стадія М.1 2-(4-Аміно-3-метилпіразол-1-іл)-1-морфолін-4-ілетанон



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії L.1-2, з використанням 2-бром-1-морфолін-4-ілетанону (ChemBridge, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини (ВЕРХ t<sub>R</sub> 1,05 хвил. (методика А); М+Н=225 МС-ЕР).

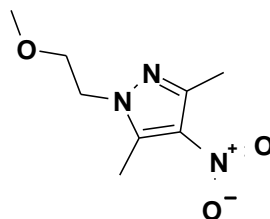
Стадія N.1 1-(2-Метоксиетил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іламін



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії K.1, з використанням 1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-4-нітро-1H-піразолу (стадія N.2) та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ  $t_R$  1,15 хвил. (методика А); М+Н=170 МС-ЕР).

Стадія N.2 1-(2-Метоксиетил)-3,5-диметил-4-нітро-1H-піразол

5



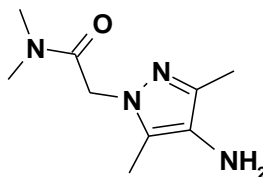
До розчину 3,5-диметил-4-нітропіразолу (Fluorochem, Derbyshire, UK, 989 мг, 7,01 ммоль) в ДМФА (40 мл) двома порціями додавали 55 % NaH в маслі (420 мг, 9,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, потім додавали 2-брометилметиловий ефір (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,17 г, 8,42 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при КТ. Реакцію зупиняли водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою (2×) та сольовим розчином (2×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 95:5 до 50:50; обернена фаза, силікагель). Фракції, що містять продукт, об'єднували, підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> та концентрували, потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (ВЕРХ  $t_R$  2,57 хвил. (методика А); М+Н=200 МС-ЕР).

10

15

20

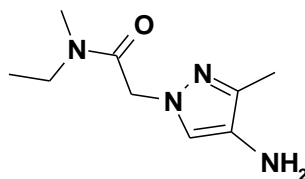
Стадія O.1 2-(4-Аміно-3,5-диметилпіразол-1-іл)-N, N-диметилацетамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії L.1-3, з використанням 3,5-диметил-4-нітропіразолу (Fluorochem, Derbyshire, UK) та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ  $t_R$  1,13 хвил. (методика А); М+Н=197 МС-ЕР).

25

Стадія P.1 2-(4-Аміно-3-метилпіразол-1-іл)-N-етил-N-метилацетамід

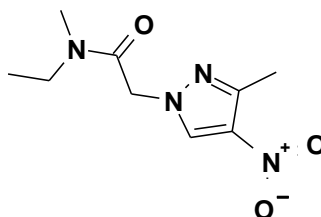


30

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії K1, з використанням 2-бром-1-морфолін-4-ілетанону (ChemBridge, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини (ВЕРХ  $t_R$  1,05 хвил. (методика А); М+Н=225 МС-ЕР).

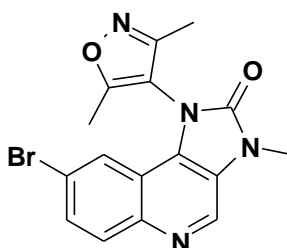
Стадія P.2 N-Етил-N-метил-2-(3-метил-4-нітропіразол-1-іл)-ацетамід

35



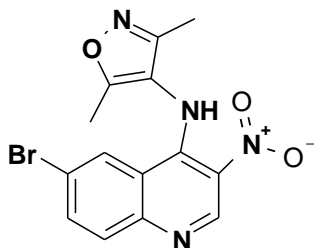
Суміш метилового ефіру 3-метил-4-нітропіразол-1-ілоцтової кислоти (ChemCollect, Remscheid, Germany, 1,0 г, 5,02 ммоль) в діоксані (40 мл) та 1 М водного розчину LiOH (10 мл, 10 ммоль) перемішували впродовж 1 години при 50 °С. Додавали 2 М водний розчин HCl (5 мл, 10 ммоль) та розчин випарювали досуха. Висушений залишок, TPTU (2,98 г, 10,04 ммоль) та ДІПЕА (2,63 мл, 15,06 ммоль) в ДМА (30 мл) перемішували в атмосфері аргону при КТ впродовж 5 хвил. Потім додавали N-етилметиламін (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,78 мл, 20,08 ммоль) та РС перемішували при КТ впродовж 20 годин. РС розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×) та сольовим розчином. Водні шари екстрагували дихлорметаном (3×) та об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 97:3 до 75:25). Фракції, що містять продукти, об'єднували та концентрували. Розчин підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували дихлорметаном (2×), Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді світло-жовтого масла. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,25 хвил. (методика А); M+H=227, M-H=225 МС-ЕР).

Проміжний продукт Q: 8-Бром-1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Проміжний продукт Q синтезували аналогічно тому, як описано для проміжного продукту А та на стадіях А1-А3, з використанням (6-бром-3-нітрохінолін-4-іл)-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-аміну як заміни для (6-бром-3-нітрохінолін-4-іл)-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-аміну (стадія Q1). (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,58 хвил. (методика А); M+H=373, 375 МС-ЕР).

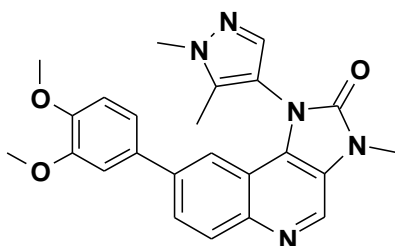
Стадія Q1: (6-Бром-3-нітрохінолін-4-іл)-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-амін



Суміш 6-бром-4-хлор-3-нітрохіноліну (стадія А.4, 1,1 г, 3,83 ммоль) та 3,5-диметил-4-аміноізоксазолу (Aldrich, Buchs, Switzerland, 472 мг, 4,21 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) перемішували при КТ впродовж 4 год. Потім реакцію зупиняли за допомогою H<sub>2</sub>O (40 мл). Суспензію фільтрували, твердий осад на фільтрі промивали за допомогою H<sub>2</sub>O (2×) та сушили у вакуумі, потім розчиняли в EtOAc. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини (ВЕРХ t<sub>R</sub> 2,96 хвил. (методика А); M+H=363, 365; M-H=361, 363 МС-ЕР).

Приклад 1.1 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

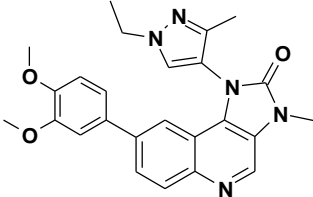
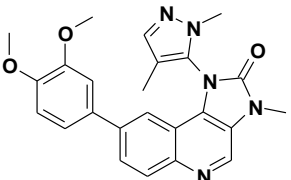
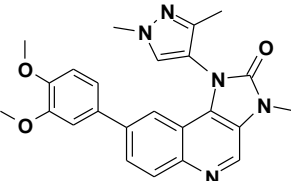
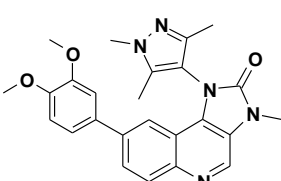
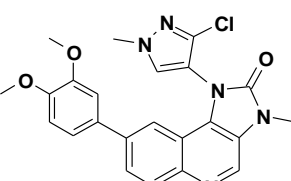




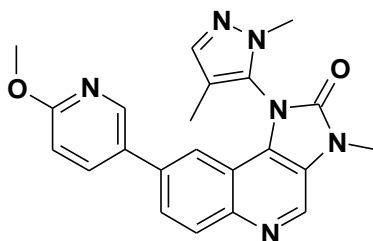
Суміш 8-бром-1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт J, 50 мг, 0,132 ммоль), 3,4-диметоксифенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 29 мг, 0,156 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (6 мг, 0,0085 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) та 1 М водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,329 мл) перемішували в атмосфері аргону при 105 °C впродовж 1,5 год. Потім РС охолоджували до КТ, розбавляли за допомогою  $\text{MeOH}/\text{DMA}$  + 3 краплі ТФК та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФК)/ $\text{CH}_3\text{CN}$  від 95:5 до 55:45). Фракції, що містять продукт, об'єднували та підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  (0,3 г), потім концентрували. Отриману суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою, потім сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,66 хвил. (методика А);  $M+H=430$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням другого проміжного продукту як заміни для проміжного продукту J.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
1.2	B		8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	430	2,76
1.3	E		8-(3,4-Диметоксифеніл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	416	2,68
1.4	C		8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	430	2,79
1.5	G		8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,82

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
1.6	F		8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	444	2,72
1.7	I		8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	430	2,77
1.8	A		8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	430	2,65
1.9	H		8-(3,4-Диметоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	444	2,69
1.10	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3,4-диметоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	450	2,73

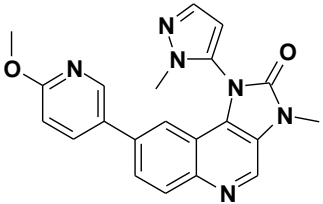
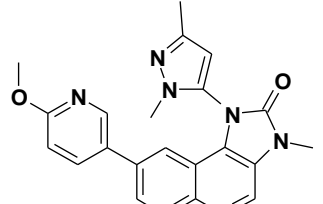
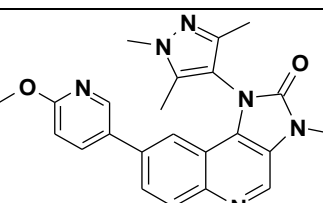
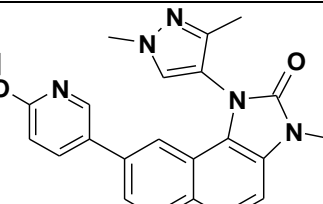
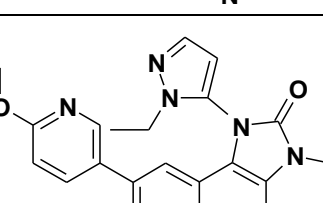
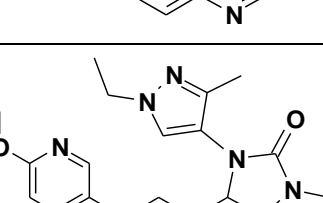
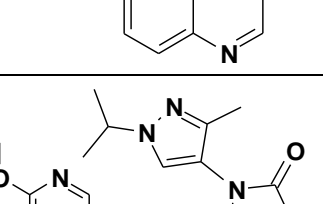
Приклад 2.1 1-(2,4-Диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

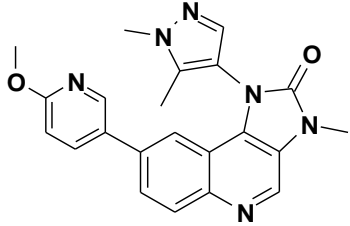


5

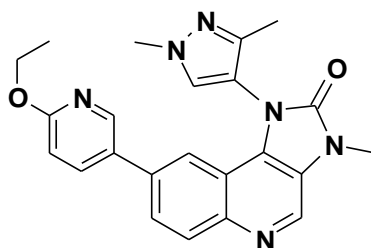
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт I, 40 мг, 0,106 ммоль) та 2-метокси-5-піридинборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 20 мг, 0,131 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,69 хвил. (методика А); М+Н=401 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,03 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (s, 6H), 1,82 (s, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-метокси-5-піридинборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
2.2	Е		8-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	387	2,60
2.3	С		1-(2,5-Диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	401	2,72
2.4	Н		8-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,61
2.5	А		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	401	2,55
2.6	В		1-(2-Етил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	401	2,69
2.7	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,66
2.8	G		1-(1-Ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	2,78

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
2.9	J		1-(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	401	2,56

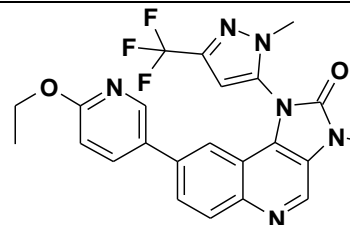
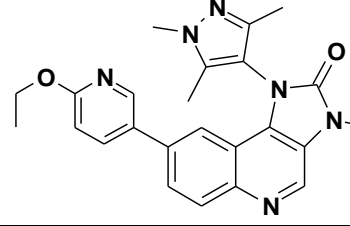
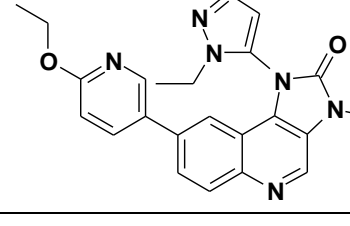
Приклад 3.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

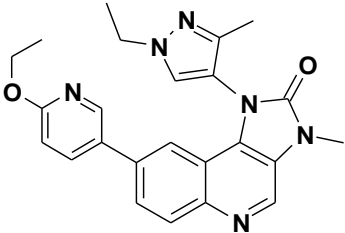
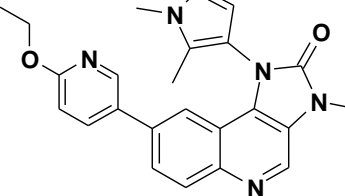
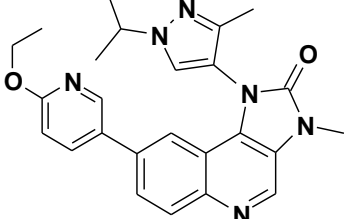
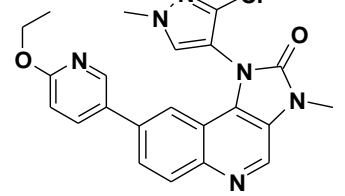
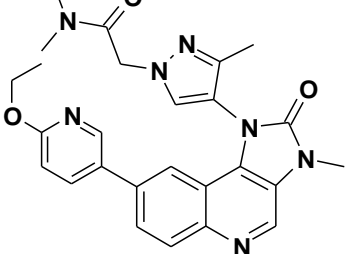
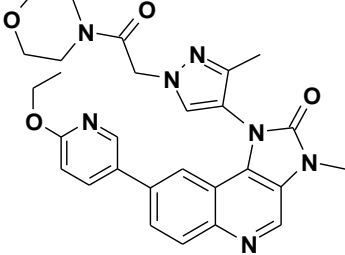


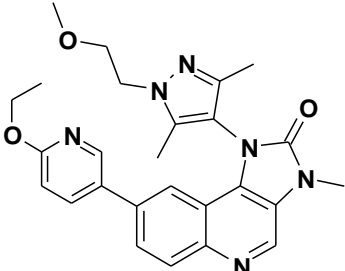
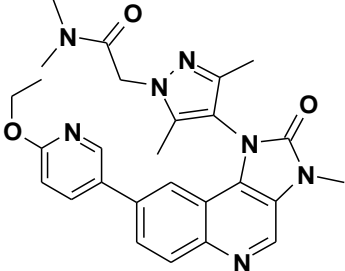
5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 60 мг, 0,161 ммоль) та 6-етоксипіридин-3-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 36 мг, 0,211 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,69 хвил. (методика А); М+Н=415 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,32 (t, 3H)).

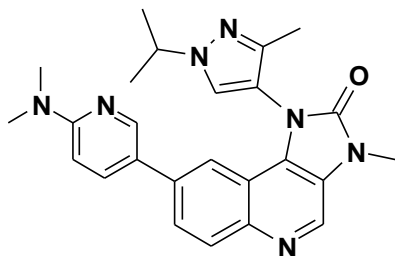
Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 6-етоксипіридин-3-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
3.2	D		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(2-метил-5-трифторметил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	469	3,31
3.3	H		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	2,73
3.4	B		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,58

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
3.5	F		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	2,80
3.6	J		1-(1,5-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,68
3.7	G		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	443	2,94
3.8	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	435	2,81
3.9	L		2-{4-[8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід	486	2,68
3.10	M		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-[3-метил-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	528	2,66

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
3.11	N		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	473	2,76
3.12	O		2-{4-[8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N, N-диметилацетамід	500	2,62

Приклад 4.1 8-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



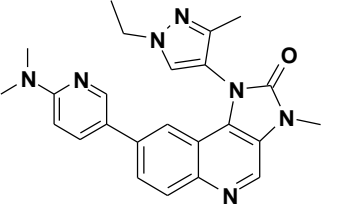
5

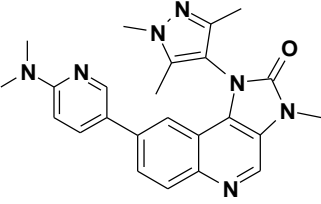
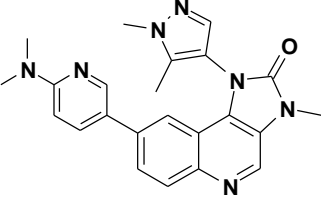
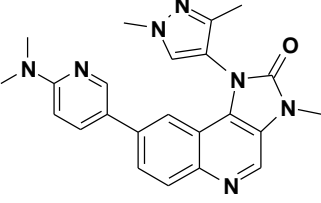
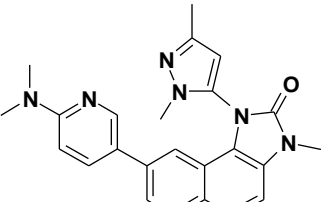
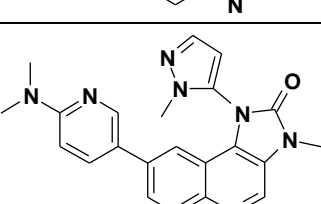
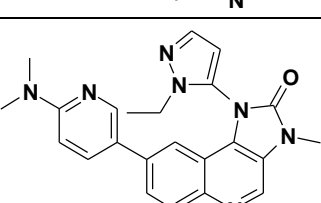
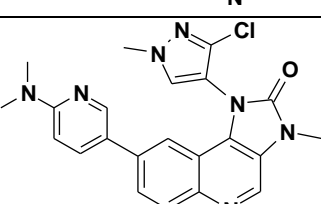
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 50 мг, 0,125 ммоль) та гідрату 2-(диметиламіно)-піридин-5-боронової кислоти (Fluorochem Ltd., Derbyshire, United Kingdom, 31 мг, 0,163 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,31 хвил. (методика А); М+Н=442 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,70-6,61 (m, 1H), 4,62-4,49 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,04 (s, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,49 (s, 6H)).

10

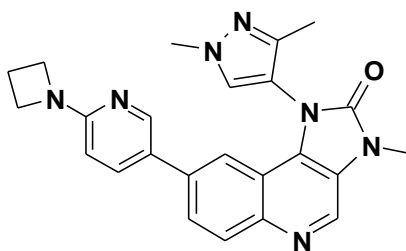
15

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням гідрату 2-(диметиламіно)-піридин-5-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
4.2	F		8-(6-Диметиламіно-піридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	428	2,25

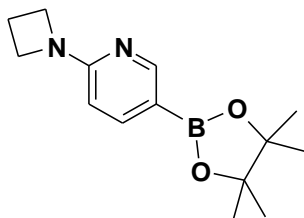
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
4.3	H		8-(6-Диметиламіно-піридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	428	2,25
4.4	J		8-(6-Диметиламіно-піридин-3-іл)-1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	414	2,21
4.5	A		8-(6-Диметиламіно-піридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	414	2,19
4.6	C		8-(6-Диметиламіно-піридин-3-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	414	2,31
4.7	E		8-(6-Диметиламіно-піридин-3-іл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	400	2,23
4.8	B		8-(6-Диметиламіно-піридин-3-іл)-1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	414	2,28
4.9	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	434	2,24

Приклад 5.1 8-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



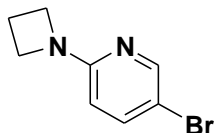
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та 2-азетидин-1-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 5.1.1, 39 мг, 0,150 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,24 хвил. (методика А);  $M+H=426$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,96 (s, 3H)).

Стадія 5.1.1 2-Азетидин-1-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



Суміш 2-азетидин-1-іл-5-бромпіридину (стадія 5.1.2, 55 мг, 0,259 ммоль), біс(пінаколято)-диборану (74 мг, 0,285 ммоль), ацетату калію (76 мг, 0,778 ммоль) та  $PdCl_2(dppf)$  (9 мг, 0,012 ммоль) в діоксані (1,2 мл) перемішували в закритій посудині з продуванням аргонem при 90 °C впродовж 2 год. Потім РС розбавляли за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином (2×). Органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної коричнюватої липкої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,79 хвил. (методика А);  $M+H=261$  МС-ЕР).

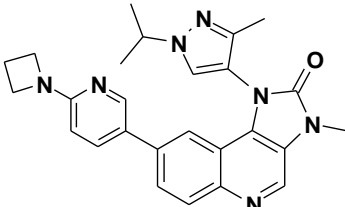
Стадія 5.1.2 2-Азетидин-1-іл-5-бромпіридин



Суміш 5-бром-2-хлорпіридину (Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland, 196 мг, 1,018 ммоль), азетидину (Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,213 мл, 3,06 ммоль) та піридину (0,124 мл, 1,528 ммоль) в ДМА (2,5 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 150 °C впродовж 10 хвил. та 170 °C впродовж 10 хвил. Реакція не закінчилася. Повторно додавали азетидин (0,106 мл) та РС нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 170 °C впродовж 1 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (50 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2×), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,97 хвил. (методика А);  $M+H=213, 215$  (характеристики Br) МС-ЕР.  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,12 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 4H), 2,34-2,24 (m, 2H)).

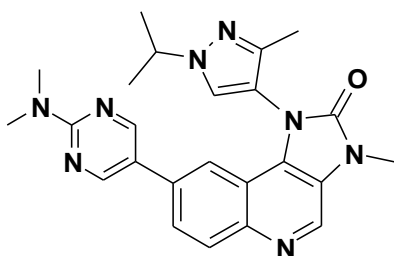
Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-азетидин-1-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 5.1.1) та зазначеного проміжного продукту.



Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
5.2	G		8-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	454	2,35

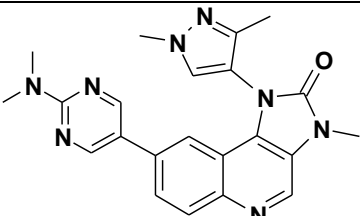
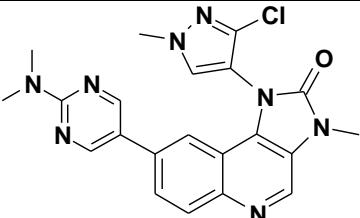
Приклад 6.1 8-(2-Диметиламінопіримідин-5-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

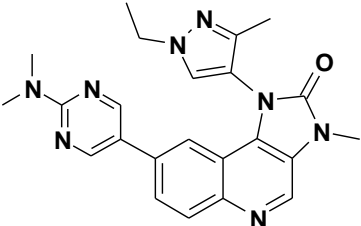
5



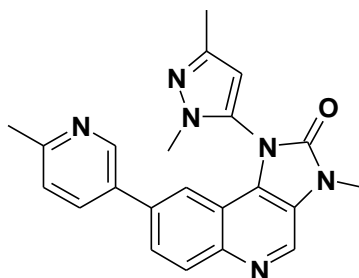
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 50 мг, 0,125 ммоль) та пінаколінового ефіру 2-диметиламінопіримідин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA, 38 мг, 0,153 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,68 хвил. (методика А); М+Н=443 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,13 (s, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,49-1,44 (m, 6H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням пінаколінового ефіру 2-диметиламінопіримідин-5-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
6.2	A		8-(2-Диметиламіно-піримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,46
6.3	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-диметиламінопіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	435	2,56

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
6.4	F		8-(2-Диметиламіно-піримідин-5-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	2,48

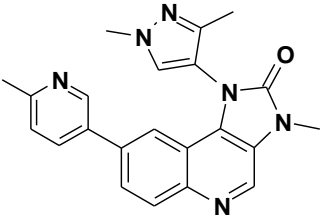
Приклад 7.1 1-(2,5-Диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-8-(6-метилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



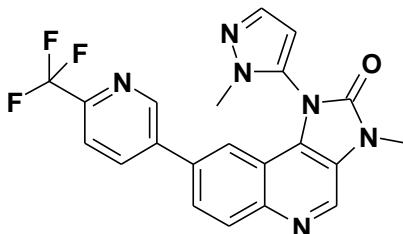
5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт С, 50 мг, 0,135 ммоль) та 2-метилпіридин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA, 28 мг, 0,181 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,20 хвил. (методика А); М+Н=385 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,02 (s, 1H), 8,62-8,52 (m, 1H), 8,17-8,08 (m, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,55-2,45 (3H), 2,29 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-метилпіридин-5-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
7.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	385	2,05

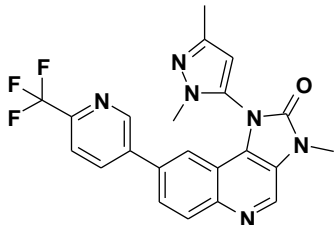
Приклад 8.1 3-Метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



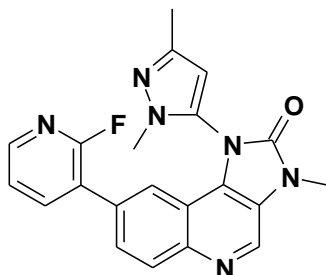
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Е, 58 мг, 0,163 ммоль) та 2-трифторметилпіридин-5-боронової кислоти (Frontier

Scientific, Logan, USA, 40,5 мг, 0,212 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,87 хвил. (методика А);  $M+H=425$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,08 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,27-8,16 (m, 2H), 8,10-7,98 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 3H)).

- 5 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-трифторметилпіридин-5-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

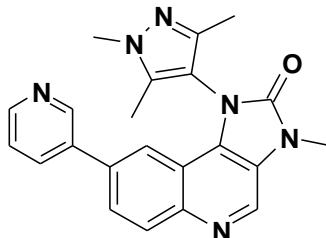
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
8.2	C		1-(2,5-Диметил-2H-піразол-3-іл)-3-метил-8-(6-трифторметил-піридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	439	2,94

- 10 Приклад 9 1-(2,5-Диметил-2H-піразол-3-іл)-8-(2-фторпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт С, 50 мг, 0,135 ммоль) та 2-фторпіридин-3-боронової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 25 мг, 0,179 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,57 хвил. (методика А);  $M+H=389$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,07 (s, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)).

- 20 Приклад 10.1 3-Метил-8-піридин-3-іл-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

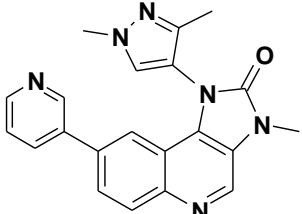


25

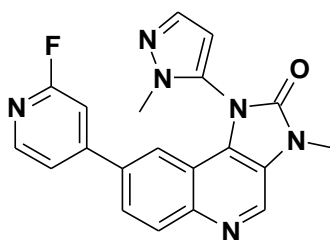
- Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Н, 39 мг, 0,100 ммоль) та 3-піридинборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 15 мг, 0,122 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,08 хвил. (методика А);  $M+H=385$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (s, 3H)).

30

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-піридинборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

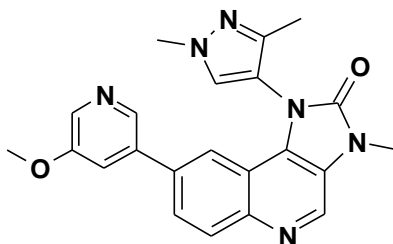
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
10.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	371	2,01

5                      Приклад                      11                      8-(2-Фторпіридин-4-іл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



10                      Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт E, 65 мг, 0,181 ммоль) та 2-фторпіридин-4-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA, 33 мг, 0,236 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,55 хвил. (методика A); М+Н=375 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,08 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H)).

15                      Приклад                      12                      1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

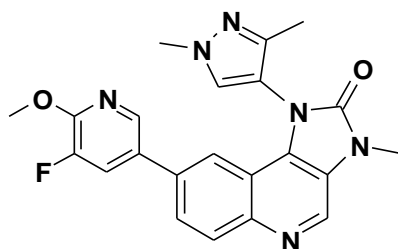


20

                         Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт A, 40 мг, 0,105 ммоль) та пінаколінового ефіру 3-метоксипіридин-5-боронової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 30 мг, 0,125 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,17 хвил. (методика A); М+Н=401 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,39-8,26 (m, 2H), 8,21-8,07 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

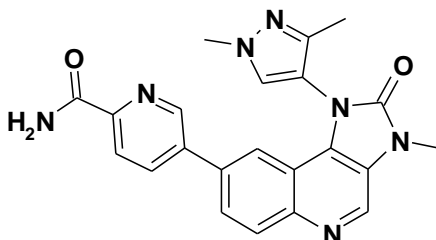
25                      Приклад                      13                      1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

30



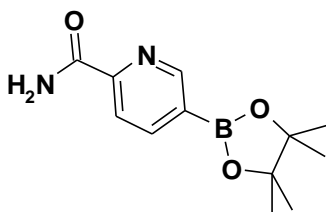
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та 3-фтор-2-метоксипіридин-5-боронової кислоти (Apollo Scientific, Cheshire, United Kingdom, 21 мг, 0,123 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,70 хвил. (методика А);  $M+N=419$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,18-8,05 (m, 3H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,98 (s, 3H)).

Приклад 14 Амід 5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти



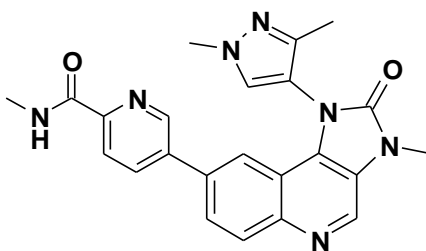
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та аміду 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти (стадія 14.1.1, 106 мг, 0,427 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,28 хвил. (методика А);  $M+N=414$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,73-8,67 (m, 1H), 8,22-8,04 (m, 5H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 14.1.1 Амід 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти



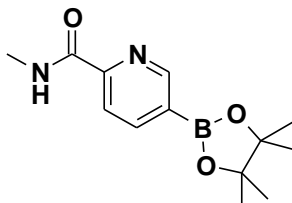
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням аміду 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 360 мг, 1,791 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді коричнюватої липкої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,27 хвил. (методика А);  $M+N=249$  МС-ЕР).

Приклад 15.1 Метиламід 5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та метиламіду 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти (стадія 15.1.1, 42 мг, 0,160 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,39 хвил. (методика А);  $M+H=428$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,87-8,80 (m, 1H), 8,71-8,67 (m, 1H), 8,18-8,07 (m, 4H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 15.1.1 Метиламід 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти

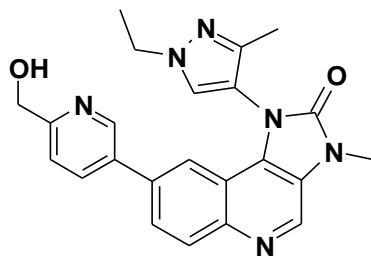


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням метиламіду 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 240 мг, 1,116 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді коричнюватої липкої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,46 хвил. (методика А);  $M+H=263$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням метиламіду 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-карбонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Прик-лад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
15.2	H		метиламід 5-[3-метил-2-оксо-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти	442	2,45
15.3	G		метиламід 5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти	456	2,56

Приклад 16.1 1-(1-Етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

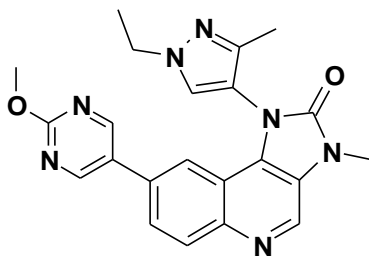


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F, 80 мг, 0,207 ммоль) та 6-(гідроксиметил)піридин-3-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 39 мг, 0,254 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,04 хвил. (методика А);  $M+H=415$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 5,47 (t, 1H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,43 (t, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 6-(гідроксиметил)піридин-3-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
16.2	A		1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	401	1,99
16.3	G		8-(6-Гідроксиметил-піридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	2,11
16.4	H		8-(6-Гідроксиметил-піридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,04
16.5	K		1-(3-Хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	421	2,06

Приклад 17.1 1-(1-Етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он

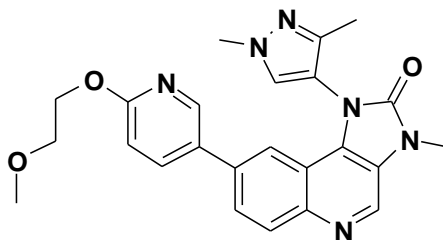


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F, 49 мг, 0,126 ммоль) та 2-метокси-5-піримідинборонової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 25 мг, 0,162 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,47 хвил. (методика А);  $M+H=416$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,76-8,68 (m, 2H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,42 (t, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-метокси-5-піримідинборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
17.2	A		1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	402	2,38
17.3	K		1-(3-Хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(2-метокси-піримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	422	2,49

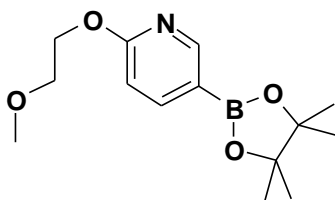
Приклад 18 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[6-(2-метоксиетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та 2-(2-метоксиетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 18.1.1, 38 мг, 0,137 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,58 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,32-8,25 (m, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

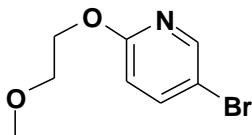
Стадія 18.1.1 2-(2-Метоксиетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин





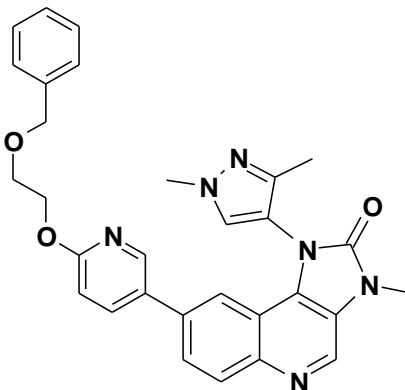
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-(2-метоксиетокси)-піридину (стадія 18.1.2, 251 мг, 1,082 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневатого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,88 хвил. (методика А);  $M+H=280$  МС-ЕР).

Стадія 18.1.2 5-Бром-2-(2-метоксиетокси)-піридин



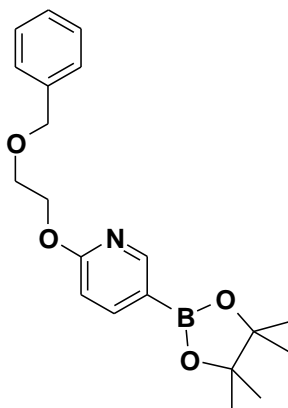
Суміш NaH 55 % (133 мг, 3,06 ммоль) в ДМЕ (3 мл) охолоджували до 0 °С, потім додавали 2-метоксиетанол (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,362 мл, 4,58 ммоль). Розчин перемішували при КТ впродовж 15 хвил. Потім 5-бром-2-хлорпіридин (Aldrich, Buchs, Switzerland, 294 мг, 1,528 ммоль) додавали та РС нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 150 °С впродовж 10 хвил. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою РХСТ (рідинна хроматографія середнього тиску) (гексан/EtOAc від 0 до 30 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла. (РХ-МС:  $t_R$  1,20 хвил. (методика В);  $M+H=232$ , 234 (характеристики Br) МС-ЕР.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,28-8,21 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,26 (s, 3H)).

Приклад 19 8-[6-(2-Бензилоксиетокси)-піридин-3-іл]-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



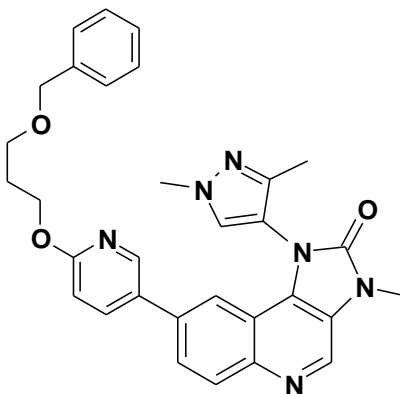
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 50 мг, 0,132 ммоль) та 2-(2-бензилоксиетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 19.1.1, 65 мг, 0,184 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  3,12 хвил. (методика А);  $M+H=521$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,33-8,24 (m, 1H), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,40-7,22 (m, 5H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 19.1.1 2-(2-Бензилоксиетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадій 18.1.1 та 18.1.2, з використанням 2-бензилоксиетанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді коричнюватого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,59 хвил. (методика А);  $M+H=356$  МС-ЕР).

Приклад 20 8-[6-(3-Бензилоксипропокси)-піридин-3-іл]-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



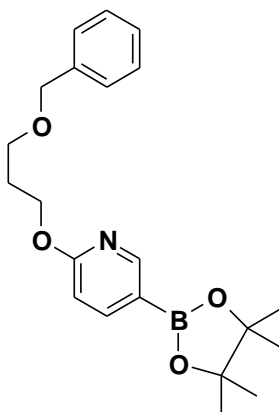
10

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 50 мг, 0,132 ммоль) та 2-(3-бензилоксипропокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 20.1.1, 68 мг, 0,184 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  3,22 хвил. (методика А);  $M+H=535$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,95 (s, 3H)).

15

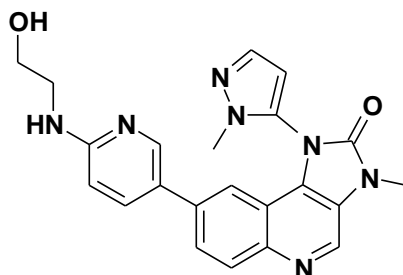
Стадія 20.1.1 2-(3-Бензилоксипропокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин

20



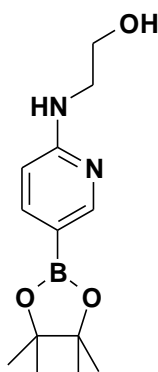
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадій 18.1.1 та 18.1.2, з використанням 3-бензилоксипропанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді коричнюватого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,66 хвил. (методика А);  $M+H=370$  МС-ЕР).

Приклад 21.1 8-[6-(2-Гідроксиетиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



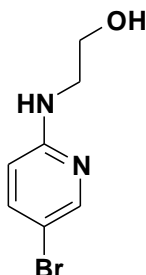
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Е, 65 мг, 0,181 ммоль) та 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіно]-етанолу (стадія 21.1.1, 82 мг, 0,218 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,08 хвил. (методика А);  $M+H=416$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,85-6,73 (br, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H)).

Стадія 21.1.1 2-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіно]-етанол



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадій 5.1.1, з використанням 2-(5-бромпіридин-2-іламіно)-етанолу (стадія 21.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді білого твердого трифторацетату. ( $M+H=379$  МС-ЕР).

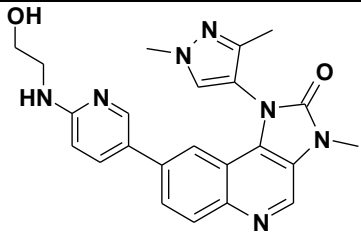
Стадія 21.1.2 2-(5-Бромпіридин-2-іламіно)-етанол



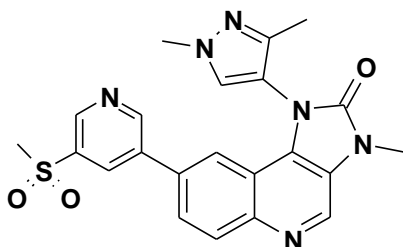
Суміш 5-бром-2-хлорпіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1 г, 5,2 ммоль) та 2-гідроксиетиламіну (1,59 г, 26 ммоль) в 3 мл ДМА нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 170 °С впродовж 1 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (50 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (4×), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок очищали за

допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH від 0 до 5 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,66 хвил. (методика А);  $M+H=217, 219$  (характеристики Вг) МС-ЕР).

5 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіно]-етанолу та зазначеного проміжного продукту.

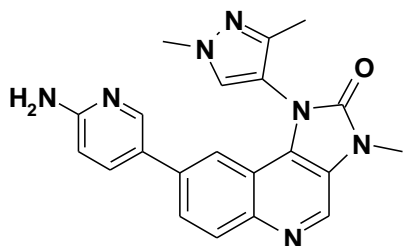
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
21.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(2-гідроксиетиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	430	2,04

10 Приклад 22 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та 5-(метилсульфоніл)піридин-3-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 25 мг, 0,125 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,30 хвил. (методика А);  $M+H=449$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,09-9,01 (m, 3H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 2H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

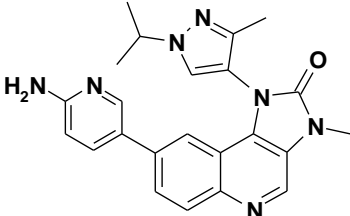
20 Приклад 23.1 8-(6-Амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



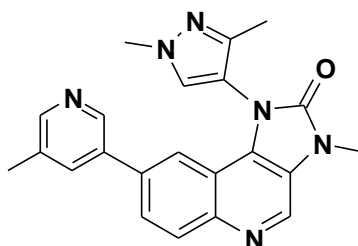
25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та пінаколінового ефіру 2-амінопіридин-5-боронової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 26 мг, 0,125 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,02 хвил. (методика А);  $M+H=386$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,54-6,46 (m, 1H), 6,20 (s, br, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

30 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням пінаколінового ефіру 2-амінопіридин-5-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

35

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
23.2	G		8-(6-Амінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	414	2,10

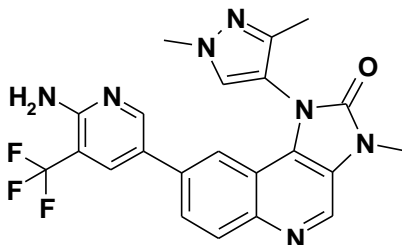
Приклад 24 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-метилпіридин-3-іл)-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



5

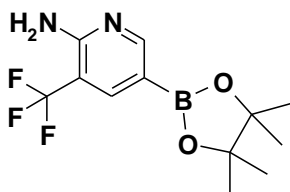
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та 5-метилпіридин-3-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 17 мг, 0,123 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,07 хвил. (методика А); М+Н=385 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,19-8,08 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 25.1 8-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та пінаколінового ефіру 2-аміно-3-(трифторметил)піридин-5-боронової кислоти (стадія 25.1.1, 37 мг, 0,128 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді рожевуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,40 хвил. (методика А); М+Н=454 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,43-8,36 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 6,76 (s, br, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

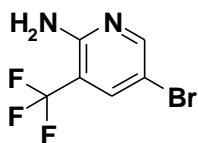
Стадія 25.1.1 5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-3-трифторметилпіридин-2-іламін



30

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-3-трифторметилпіридин-2-іламіну (стадія 25.1.2, 8,04 г, 31,7 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,62 хвил. (методика А);  $M+H=289$  МС-ЕР).

5 Стадія 25.1.2 5-Бром-3-трифторметилпіридин-2-іламін.

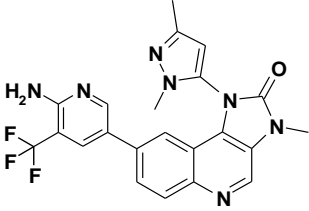


10 До розчину 3-трифторметилпіридин-2-іламіну (Fluorochem Ltd., Derbyshire, United Kingdom, 5,37 г, 32,8 ммоль) в 100 мл сухого  $CH_3CN$  в атмосфері аргону впродовж 1 години при 0-5 °C 4 однаковими порціями додавали N-бромсукцинімід (6,45 г, 36,2 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли та перемішування продовжували протягом 3 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, потім залишок розчиняли в EtOAc та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$  та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді оранжевого масла.

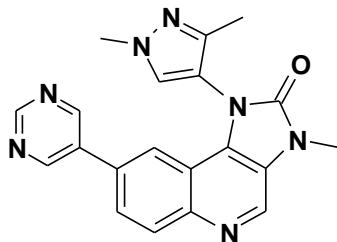
15 ( $M+H=239$ ; 241).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3-трифторметилпіридин-2-іламіну та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР ( $M+H$ )	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
25.2	O		2-{4-[8-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметил-піразол-1-іл}-N, N-диметилацетамід	539	2,34
25.3	H		8-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	468	2,39
25.4	G		8-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	482	2,55
25.5	Q		8-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	455	2,52

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
25.6	C		8-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	454	2,54

Приклад 26 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



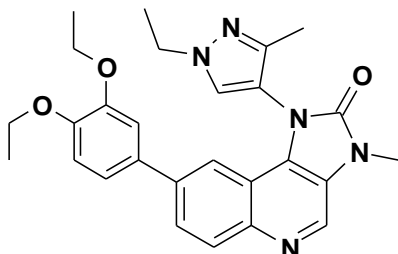
5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,105 ммоль) та піримідин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA, 16 мг, 0,129 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,24 хвил. (методика А); M+H=372 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,20 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,20-8,12 (m, 2H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

10

Приклад 27.1 8-(3,4-Діетоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

15

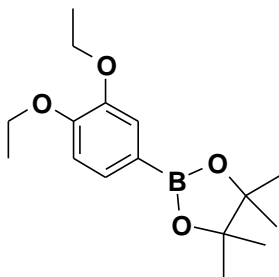


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F, 49 мг, 0,126 ммоль) та 2-(3,4-діетоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (стадія 27.1.1, 47 мг, 0,161 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 3,02 хвил. (методика А); M+H=472 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 4,22-3,98 (m, 6H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H) 1,45-1,25 (m, 9H)).

20

25

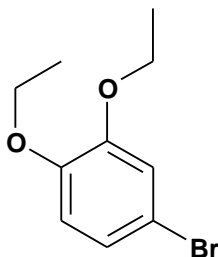
Стадія 27.1.1 2-(3,4-Діетоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 4-бром-1,2-діетоксибензолу (стадія 27.1.2, 500 мг, 2,04 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,94 хвил. (методика А);  $M+H=293$  МС-ЕР).

Стадія 27.1.2 4-Бром-1,2-діетоксибензол

5



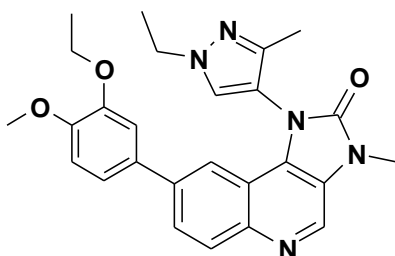
Суміш 4-бромкатехіну (Aldrich, Buchs, Switzerland, 500 мг, 2,65 ммоль), карбонату калію (1,1 г, 7,94 ммоль) та йодетану (1,03 г, 6,61 ммоль) в 10 мл ДМФА перемішували при захисті від світла при КТ впродовж 17 годин. Реакцію зупиняли за допомогою 50 мл насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×). Органічні шари промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (4×) та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (петролейний ефір/діетиловий ефір від 0 % до 10 %) та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,79 хвил. (методика А)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-(3,4-діетоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
27.2	H		8-(3,4-Діетоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	472	2,97

20

Приклад 28.1 8-(3-Етоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он



25

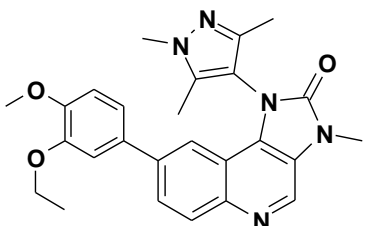
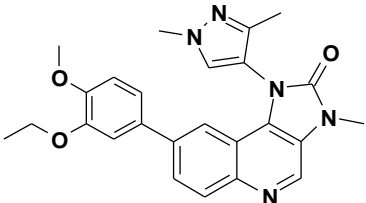
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F, 39 мг, 0,100 ммоль) та 3-етокси-4-метоксифенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 25,5 мг, 0,130 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,86 хвил. (методика А);  $M+H=458$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 4,20-4,03 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,45-1,33 (m, 6H)).

30

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-етокси-4-метоксифенілборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

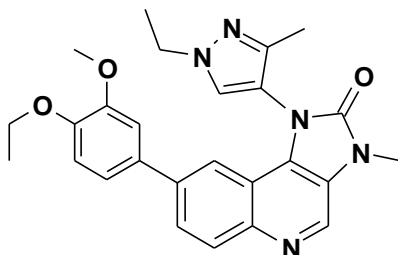
35



Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
28.2	Н		8-(3-Етоксн-4-метокснфеніл)-3-метнл-1-(1,3,5-трнметнл-1Н-пнразол-4-іл)-1,3-днгдромідазо[4,5-с]хннолін-2-он	458	2,81
28.3	А		1-(1,3-Днметнл-1Н-пнразол-4-іл)-8-(3-етоксн-4-метокснфеніл)-3-метнл-1,3-днгдромідазо[4,5-с]хннолін-2-он	444	2,76

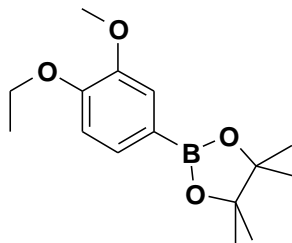
Приклад 29.1 8-(4-Етоксн-3-метокснфеніл)-1-(1-етнл-3-метнл-1Н-пнразол-4-іл)-3-метнл-1,3-днгдромідазо[4,5-с]хннолін-2-он

5



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етнл-3-метнл-1Н-пнразол-4-іл)-3-метнл-1,3-днгдромідазо[4,5-с]хннолін-2-ону (проміжний продукт F, 39 мг, 0,100 ммоль) та 2-(4-етоксн-3-метокснфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (стадія 29.1.1, 34 мг, 0,123 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,88 хвил. (методика А); М+Н=458 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,42-1,29 (m, 6H)).

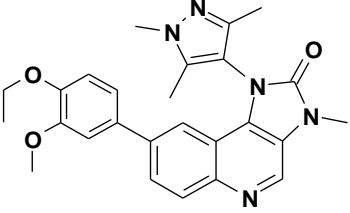
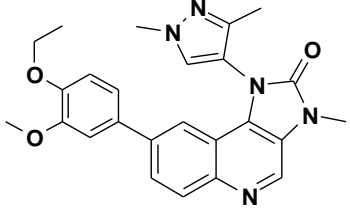
Стадія 29.1.1 2-(4-Етоксн-3-метокснфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан



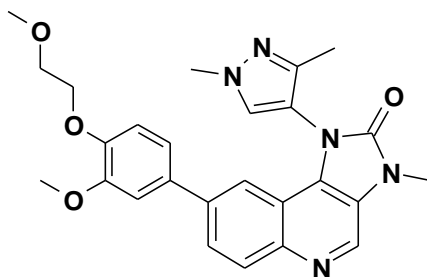
До суміші пінаколінового ефіру 4-гідроксн-3-метокснфенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 200 мг, 0,800 ммоль), трифенілфосфіну (315 мг, 1,200 ммоль) та етанолу (0,056 мл, 0,960 ммоль) в ТГФ (4 мл) в атмосфері аргону по краплям додавали діізопропілазодикарбокснлат (0,253 мл, 1,20 ммоль). РС перемішували при КТ впродовж 17,5 годин. Потім РС розбавляли за допомогою EtOAc та органічний шар промивали сольовим розчином (2×), потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою РХСТ (гексан/EtOAc від 0 до 30 %). Фракції, що містять

продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  3,58 хвил. (методика А);  $M+H=279$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-(4-етокси-3-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану та зазначеного проміжного продукту.

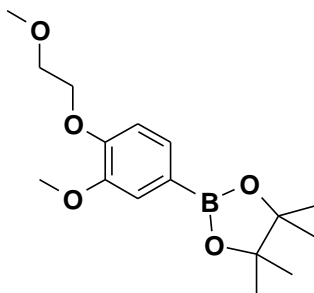
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
29.2	H		8-(4-Етоксиг-3-метоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,85
29.3	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(4-етоксиг-3-метоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	444	2,80

Приклад 30.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



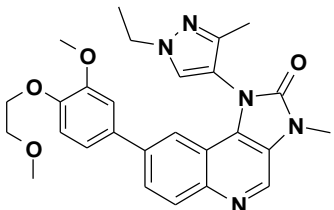
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 39 мг, 0,105 ммоль) та 2-[3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (стадія 30.1.1, 39 мг, 0,126 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,71 хвил. (методика А);  $M+H=474$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,15-8,02 (m, 2H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 6H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 30.1.1 2-[3-Метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

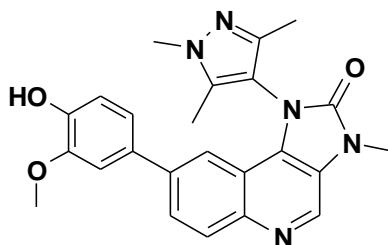


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 29.1.1, з використанням 2-метоксиетанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,42 хвил. (методика А);  $M+H=309$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-[3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану та зазначеного проміжного продукту.

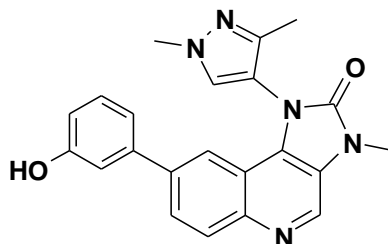
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
30.2	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[3-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	488	2,78

Приклад 31 8-(4-Гідрокси-3-метоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



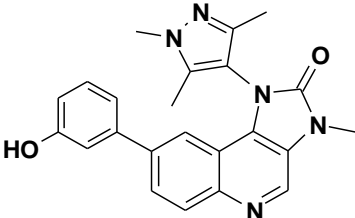
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Н, 39 мг, 0,100 ммоль) та пінаколінового ефіру 4-гідрокси-3-метоксифенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 30 мг, 0,120 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,50 хвил. (методика А);  $M+H=430$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,23 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

Приклад 32.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-гідроксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

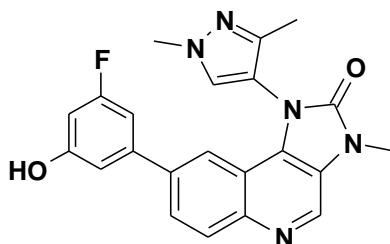


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 39 мг, 0,105 ммоль) та 3-гідроксифенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 17 мг, 0,123 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,46 хвил. (методика А);  $M+H=386$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,58 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20-8,11 (m, 1H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-гідроксифенілборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
32.2	H		8-(3-Гідроксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	400	2,52

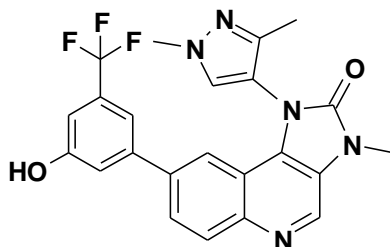
Приклад 33 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



5

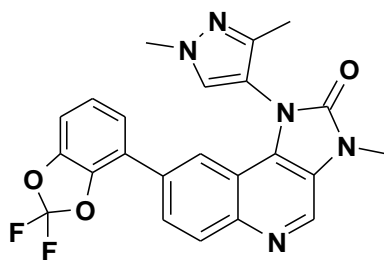
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та 3-фтор-5-гідроксифенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 21 мг, 0,132 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,58 хвил. (методика А); M+H=404 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 10,09 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 6,75-6,64 (m, 2H), 6,63-6,52 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

Приклад 34 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(3-гідрокси-5-трифторметилфеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



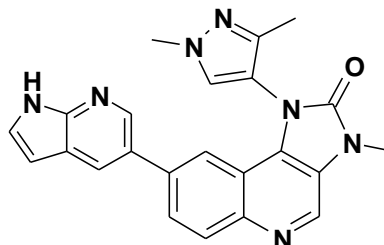
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та 3-гідрокси-5-(трифторметил)фенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 27 мг, 0,132 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,83 хвил. (методика А); M+H=454 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 10,38 (s, br, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,93 (s, 3H)).

Приклад 35 8-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



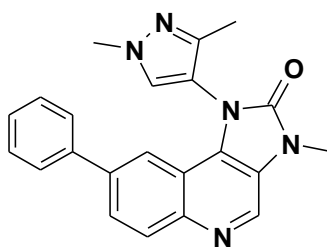
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та 2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-боронової кислоти (Apollo, Cheshire, United Kingdom, 26 мг, 0,130 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,95 хвил. (методика А);  $M+N=450$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,441-7,38 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

Приклад 36 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



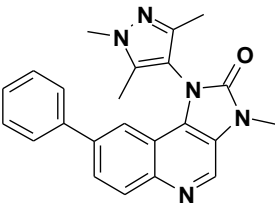
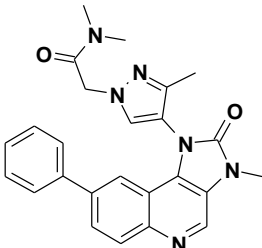
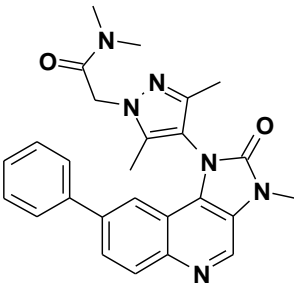
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 39 мг, 0,105 ммоль) та пінаколінового ефіру 7-азаіндол-5-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 31 мг, 0,127 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,35 хвил. (методика А);  $M+N=410$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 11,75 (s, br, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,38-8,28 (m, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 6,55-6,47 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Приклад 37.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-феніл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



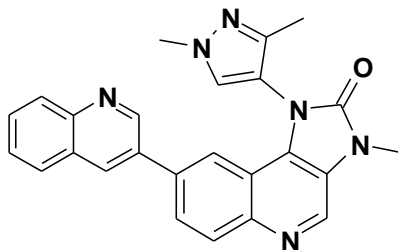
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та фенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 16,5 мг, 0,135 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,70 хвил. (методика А);  $M+N=370$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням фенілборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
37.2	H		3-Метил-8-феніл-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	384	2,73
37.3	L		N, N-Диметил-2-[3-метил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-ацетамід	441	2,65
37.4	O		2-[3,5-Диметил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-N, N-диметилацетамід	455	2,68

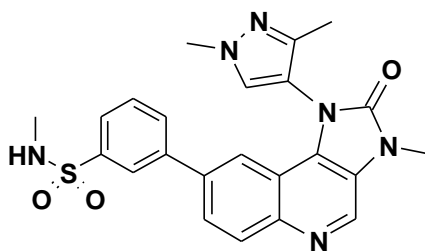
Приклад 38 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

5



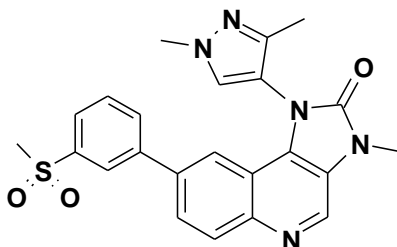
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 39 мг, 0,105 ммоль) та 3-хінолінборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 22 мг, 0,127 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,40 хвил. (методика А); М+Н=421 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,03-8,96 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,21-7,99 (m, 5H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,98 (s, 3H)).

Приклад 39 3-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилбензолсульфонамід



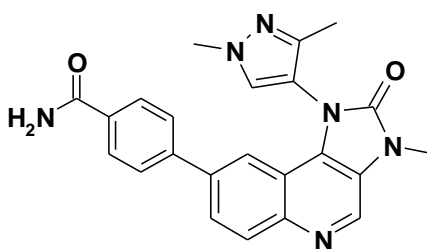
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та метил-3-боронобензолсульфонаміду (Combi-Blocks, San Diego, USA, 28 мг, 0,128 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,47 хвил. (методика А);  $M+H=463$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,18-8,11 (m, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 4H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 40 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-метансульфонілфеніл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



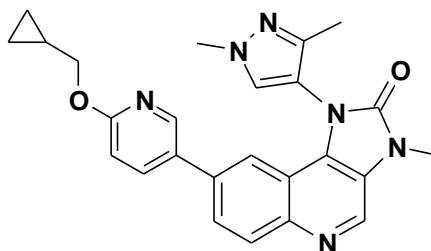
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та (3-метилсульфонілфеніл)боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 26 мг, 0,127 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,45 хвил. (методика А);  $M+H=448$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,19-8,11 (m, 2H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,95-7,86 (m, 3H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,33-3,30 (3H), 1,94 (s, 3H)).

Приклад 41 4-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-бензамід



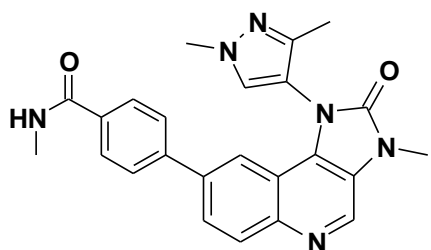
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та (3-метилсульфонілфеніл)боронової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 21 мг, 0,130 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=413$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,47-7,39 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 42 8-(6-Циклопропілметоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та пінаколінового ефіру 6-(циклопропілметокси)піридин-3-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 36 мг, 0,131 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,88 хвил. (методика А); М+Н=441 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,31-1,17 (m, 1H), 0,62-0,48 (m, 2H), 0,40-0,30 (m, 2H)).

Приклад 43.1 4-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилбензамід



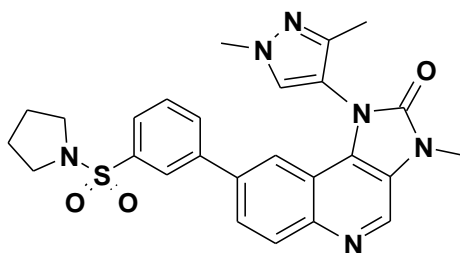
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 48 мг, 0,129 ммоль) та 4-(N-метиламінокарбоніл)фенілборонової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 27 мг, 0,153 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,40 хвил. (методика А); М+Н=427 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,61-7,53 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,79 (d, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 4-(N-метиламінокарбоніл)фенілборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
43.2	К		4-[1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилбензамід	447	2,47

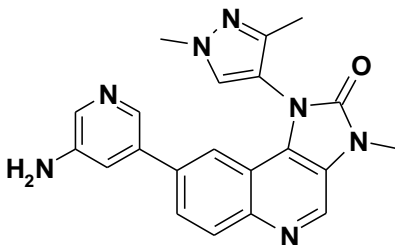
Приклад 44 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[3-(піролідин-1-сульфоніл)-феніл]-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он





Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт A, 40 мг, 0,106 ммоль) та 3-(піролідинілсульфоніл)фенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 33 мг, 0,129 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,78 хвил. (методика А);  $M+H=503$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 4H)).

Приклад 45.1 8-(5-Амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

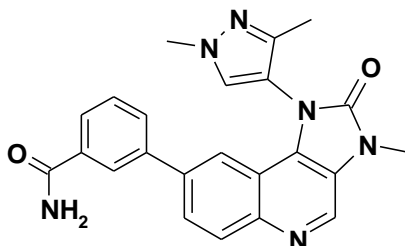


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт A, 40 мг, 0,106 ммоль) та пінаколінового ефіру 3-амінопіридин-5-боронової кислоти (Apollo Scientific, Cheshire, United Kingdom, 29 мг, 0,132 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,99 хвил. (методика А);  $M+H=386$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,45 (s, br, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням пінаколінового ефіру 3-амінопіридин-5-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
45.2	F		8-(5-Амінопіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	400	1,98
45.3	A		8-(5-Амінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	414	2,05

Приклад 46 3-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-бензамід



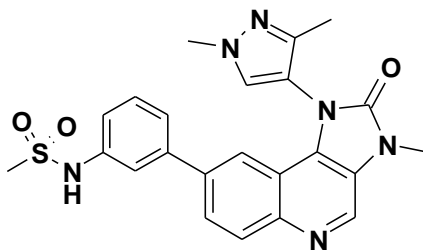
5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та бензамід-3-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 21 мг, 0,129 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,34 хвил. (методика А);  $M+N=413$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,93 (s, 3H)).

10

Приклад 47 N-{3-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-феніл}-метансульфонамід

15

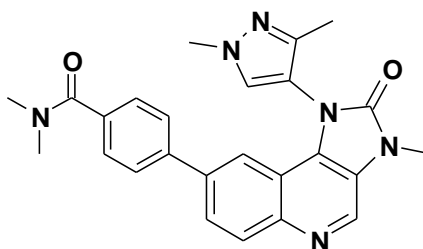


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та 3-(метансульфоніламіно)фенілборонової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 28 мг, 0,126 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,46 хвил. (методика А);  $M+N=463$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,88 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

20

25

Приклад 48 4-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N, N-диметилбензамід

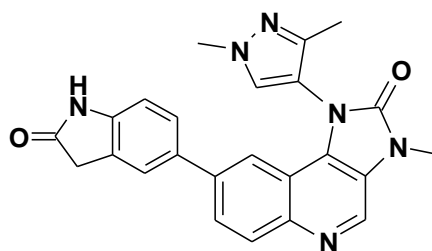


30

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та 4-(N, N-диметиламінокарбоніл)фенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 25 мг, 0,126 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,51 хвил. (методика А);  $M+N=441$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

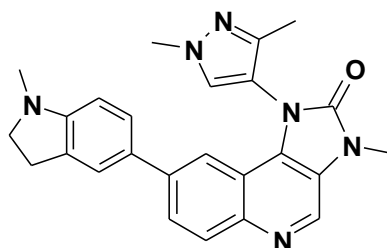
35

Приклад 49 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



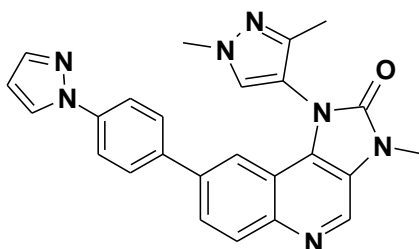
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-1,3-дигідроіндол-2-ону (Combi-Blocks, San Diego, USA, 35 мг, 0,128 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,40 хвил. (методика А);  $M+H=425$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 10,52 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,93 (s, 3H)).

Приклад 50 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



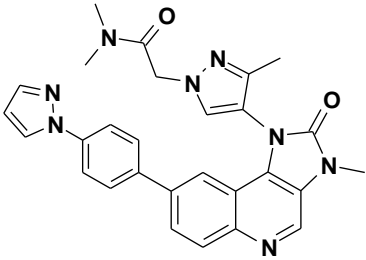
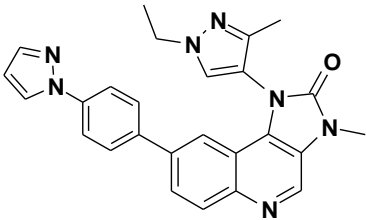
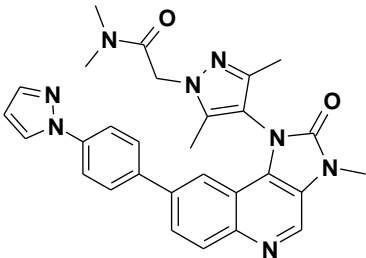
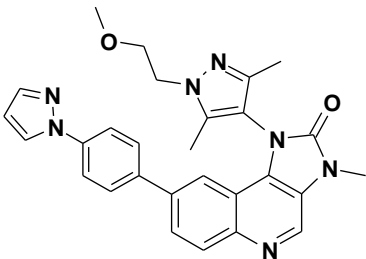
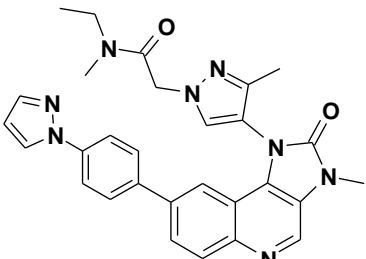
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та пінаколінового ефіру 1-метиліндолин-5-боронової кислоти (Maybridge, Basel, Switzerland, 34 мг, 0,127 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,52 хвил. (методика А);  $M+H=425$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,87 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

Приклад 51.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



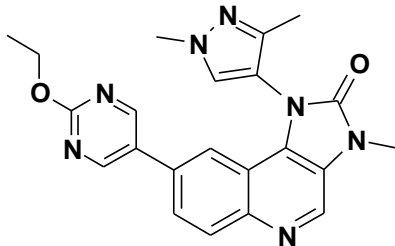
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та 4-(1H-піразол-1-іл)фенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 24 мг, 0,126 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,79 хвил. (методика А);  $M+H=436$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,60-8,56 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 6,59-6,53 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 4-(1H-піразол-1-іл)фенілборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
51.2	L		N, N-Диметил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід	507	2,72
51.3	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	451	2,76
51.4	O		2-{3,5-Диметил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-N, N-диметилацетамід	521	2,76
51.5	N		2-{3,5-Диметил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-N, N-диметилацетамід	494	2,83
51.6	P		N-Етил-N-метил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід	521	2,83

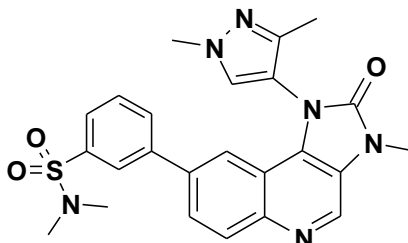
Приклад 52 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-етоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

5



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та 2-етоксипіримідин-5-боронової кислоти (Synthonix, Wake Forest, USA, 22 мг, 0,130 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,51 хвил. (методика А);  $M+H=416$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,73-8,67 (m, 2H), 8,16-8,09 (m, 2H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 4,39 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,35 (t, 3H)).

Приклад 53.1 3-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N, N-диметилбензолсульфонамід

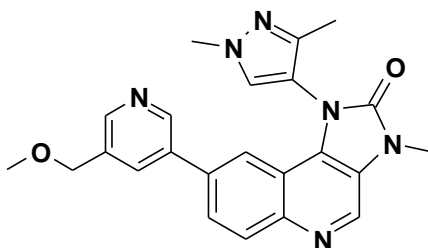


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,106 ммоль) та 3-(N, N-диметилсульфонамід)фенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 20 мг, 0,128 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,66 хвил. (методика А);  $M+H=477$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,17-8,09 (m, 2H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 1,96 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-(N, N-диметилсульфонамід)фенілборонової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
53.2	H		N, N-Диметил-3-[3-метил-2-оксо-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-бензол-сульфонамід	491	2,70

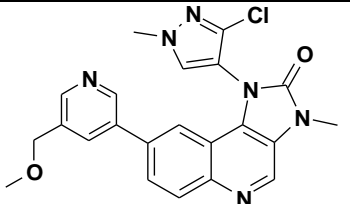
Приклад 54.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



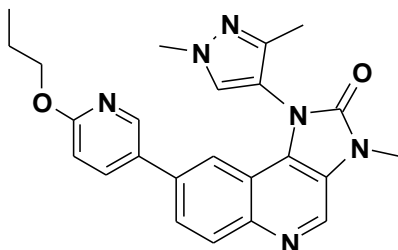
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та пінаколінового ефіру 5-(метоксиметил)піридин-3-боронової кислоти (PerTeck, Burlington, USA, 32 мг, 0,128 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,08 хвил. (методика А);  $M+H=415$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H),

7,82-7,80 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням пінаколінового ефіру 5-(метоксиметил)піридин-3-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

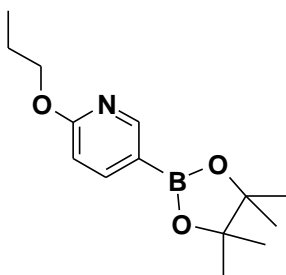
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
54.2	К		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	435	2,25

Приклад 55 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-пропокси-піридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



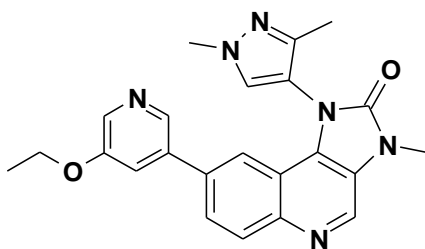
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-пропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 55.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,87 хвил. (методика А); M+H=429 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)).

Стадія 55.1.1 2-Пропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



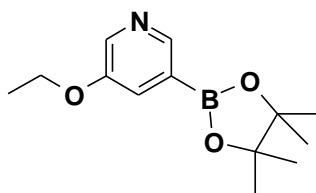
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-пропокси-піридину (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,00 хвил. (методика А); M+H=264 МС-ЕР).

Приклад 56.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-піридину (стадія 56.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,28 хвил. (методика А);  $M+H=415$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 8,16-8,08 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,40 (t, 3H)).

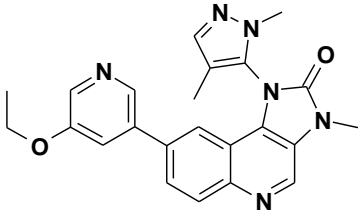
Стадія 56.1.1 3-Етоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-піридин



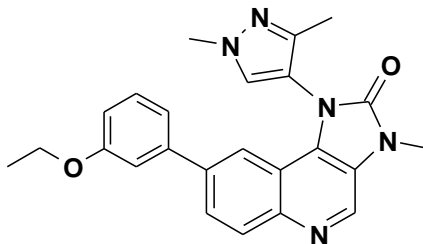
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 3-бром-5-етоксипіридину (SynChem, Des Plaines, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,45 хвил. (методика А);  $M+H=250$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-піридину та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
56.2	L		2-{4-[8-(5-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід	486	2,30
56.3	H		8-(5-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	2,25
56.4	K		1-(3-Хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	435	2,40

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
56.5	I		1-(2,4-Диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,36

Приклад 57 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-етоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



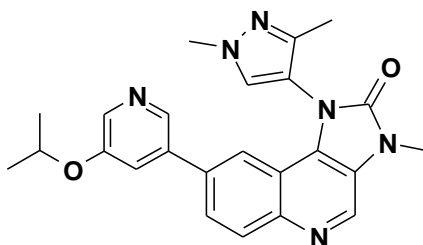
5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та 3-етоксифенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 21,4 мг, 0,129 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,84 хвил. (методика А); М+Н=414 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,12-6,92 (m, 3H), 4,09 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,37 (t, 3H)).

10

Приклад 58.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

15

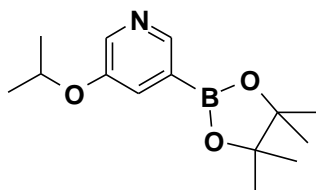


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 58.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,30 хвил. (методика А); М+Н=429 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,33 (d, 6H)).

20

25

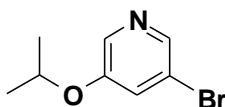
Стадія 58.1.1 3-Ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин





Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 3-бром-5-ізопропоксипіридину (стадія 58.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої липкої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,12 хвил. (методика А);  $M+H=264$  МС-ЕР).

Стадія 58.1.2 3-Бром-5-ізопропоксипіридин

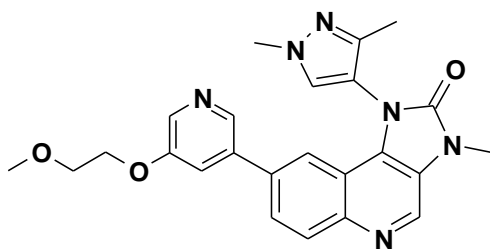


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 29.1.1, з використанням 3-бром-5-гідроксипіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland) та ізопропанолу (Merck, Dietikon, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,92 хвил. (методика А);  $M+H=216$ , 218 МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридину (стадія 58.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

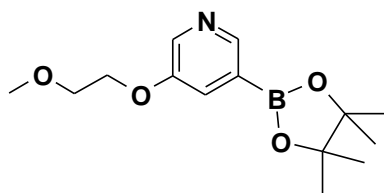
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
58.2	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	449	2,51
58.3	I		1-(2,4-Диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	2,47
58.4	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	443	2,38
58.5	P		N-Етил-2-{4-[8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N-метилацетамід	514	2,41

Приклад 59.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксиетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



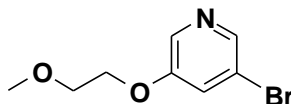
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-(2-метоксиетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 59.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,17 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,35-8,27 (m, 2H), 8,18-8,08 (m, 2H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

Стадія 59.1.1 3-(2-Метоксиетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 3-бром-5-(2-метоксиетокси)-піридину (стадія 59.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А)).

Стадія 59.1.2 3-Бром-5-(2-метоксиетокси)-піридин

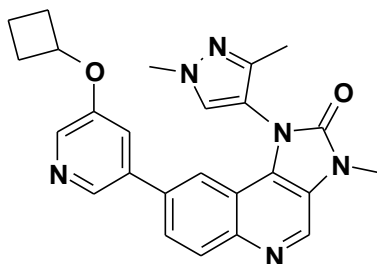


Суміш 3-бром-5-гідроксипіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland, 611 мг, 3,51 ммоль), карбонату калію (971 мг, 7,02 ммоль) та 2-брометилметилового ефіру (537 мг, 3,86 ммоль) в 30 мл ДМФА перемішували впродовж 14 годин при КТ та впродовж 2 годин при 80 °С Реакцію зупиняли водою та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Органічні шари промивали сольовим розчином (3×), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/MeOH від 0 % до 3 %) та отримували шукану сполуку у вигляді масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,38 хвил. (методика А);  $M+H=232, 234$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-(2-метоксиетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 59.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

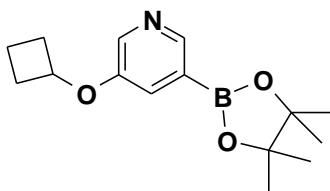
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
59.2	H		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксиетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	465	2,33

Приклад 60.1 8-(5-Циклобутоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-циклобутокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 60.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,43 хвил. (методика А);  $M+H=441$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 4,84 (qt, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,66 (m, 2H)).

Стадія 60.1.1 3-Циклобутокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин

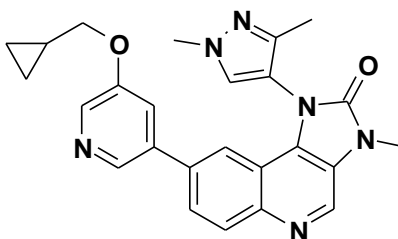


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 58.1.1-2, з використанням циклобутанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,25 хвил. (методика А);  $M+H=276$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-циклобутокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 60.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

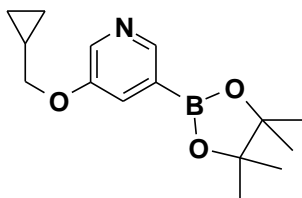
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
60.2	O		2-{4-[8-(5-Циклобутоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід	526	2,46

Приклад 61 8-(5-Циклопропілметоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



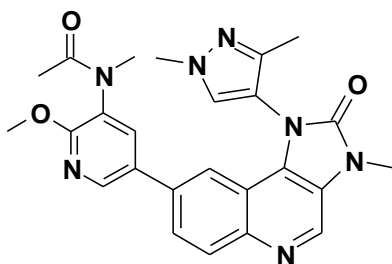
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-циклобутокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 60.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,39 хвил. (методика А);  $M+H=441$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99-8,98 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,32-1,23 (m, 1H), 0,65-0,59 (m, 2H), 0,41-0,36 (m, 2H)).

Стадія 61.1.1 3-Циклопропілметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



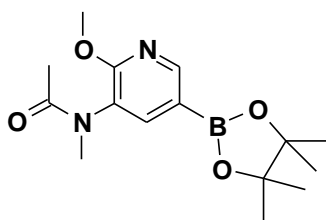
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 58.1.1-2, з використанням циклопропілметанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,25 хвил. (методика А);  $M+H=276$  МС-ЕР).

Приклад 62 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксипіридин-3-іл}-N-метилацетамід



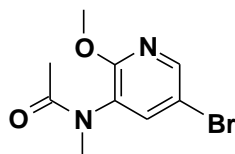
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-N-метилацетаміду (стадія 62.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,52 хвил. (методика А);  $M+H=472$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 8,18-8,06 (m, 2H), 8,03-7,90 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,74 (s, 3H)).

Стадія 62.1.1 N-[2-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-N-метилацетамід



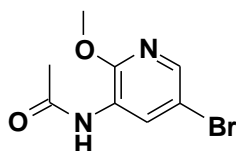
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням N-(5-бром-2-метоксипіридин-3-іл)-N-метилацетаміду (стадія 62.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,99 хвил. (методика А);  $M+H=307$  МС-ЕР).

Стадія 62.1.2 N-(5-Бром-2-метоксипіридин-3-іл)-N-метилацетамід



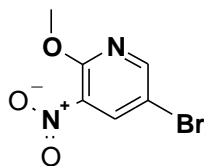
До N-(5-бром-2-метоксипіридин-3-іл)-ацетаміду (стадія 62.1.3, 100 мг, 0,408 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали NaH 55 % в маслі (19,6 мг, 0,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвил. при КТ, потім додавали MeI (0,031 мл, 0,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при КТ, потім реакцію зупиняли сольовим розчином та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Органічні шари промивали сольовим розчином (3×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували та підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub>, потім концентрували та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,75 хвил. (методика А); M+N=259, 261 МС-ЕР).

Стадія 62.1.3 N-(5-Бром-2-метоксипіридин-3-іл)-ацетамід



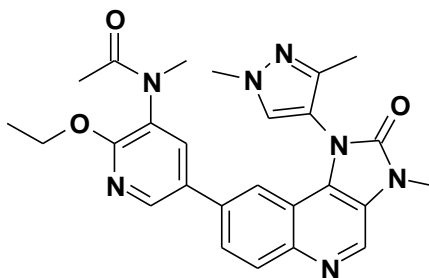
Суспензію 5-бром-2-метокси-3-нітропіридину (стадія 63.1.4, 450 мг, 1,93 ммоль) та дихлориду олова (1,465 мг, 7,72 ммоль) в EtOAc (30 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 3 год. Реакційну суміш випарювали досуха та потім реакцію зупиняли холодним 3 М водним розчином NaOH (50 мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) та перемішували впродовж 3 год. при КТ. Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані органічні шари промивали за допомогою 30 мл насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Неочищений продукт сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH від 0 % до 4 %) та після випарювання отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,72 хвил. (методика А); M+N=245, 247 МС-ЕР).

Стадія 62.1.4 5-Бром-2-метокси-3-нітропіридин



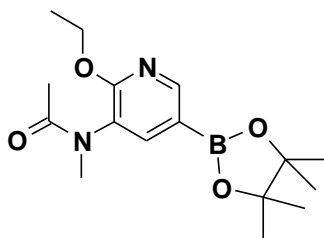
В посудину вводили 1 мл MeOH та 50,8 мг (2,21 ммоль) Na. Після розчинення металу розчин додавали до суспензії 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (Matrix, Columbia, USA, 500 мг, 2,11 ммоль) в MeOH (2 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при 0 °C та впродовж 15 год. при КТ, потім концентрували та реакцію зупиняли водою. Осад фільтрували, промивали водою (2×) та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 3,06 хвил. (методика А)).

Приклад 63 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-c]хінолін-8-іл]-2-етоксипіридин-3-іл}-N-метилацетамід



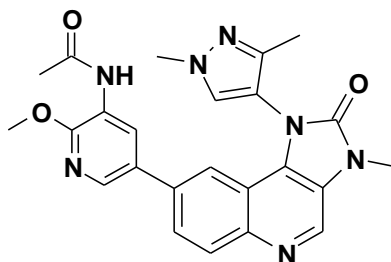
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-N-метилацетаміду (стадія 63.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,64 хвил. (методика А);  $M+N=486$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,40-8,28 (m, 1H), 8,18-8,06 (m, 2H), 8,04-7,91 (m, 1H), 7,85-7,69 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 4,52-4,33 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,32 (t, 3H)).

Стадія 63.1.1 N-[2-Етоксидіоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-N-метилацетамід



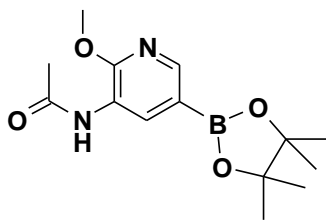
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 62.1.1-4, з використанням етанолу як розчинника розчину етанолату натрію та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+N=3217$  МС-ЕР).

Приклад 64 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксипіридин-3-іл}-ацетамід



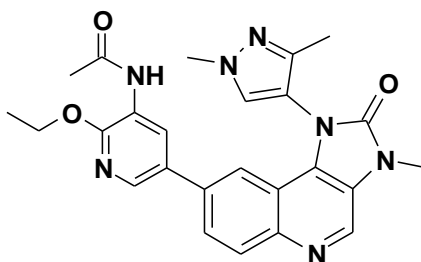
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду (стадія 64.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,51 хвил. (методика А);  $M+N=458$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,52 (s, br, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,93 (s, 3H)).

Стадія 64.1.1 N-[2-Метоксидіоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням N-(5-бром-2-метоксипіридин-3-іл)-ацетаміду (стадія 62.1.3) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,84 хвил. (методика А);  $M+H=293$  МС-ЕР).

Приклад 65 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-етоксипіридин-3-іл}-ацетамід



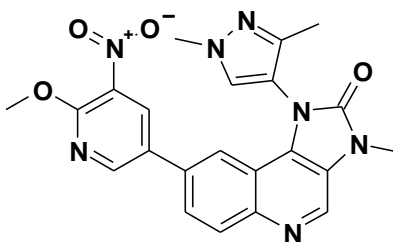
10

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду (синтезували аналогічно тому, як описано на стадії 64.1.1, (ВЕРХ:  $t_R$  1,84 хвил. (методика А);  $M+H=293$  МС-ЕР)) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,64 хвил. (методика А);  $M+H=472$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,37 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 4,44 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,37 (t, 3H)).

15

Приклад 66 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метокси-5-нітропіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

20

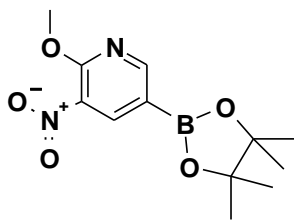


25

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-метокси-3-нітро-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 66.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,62 хвил. (методика А);  $M+H=446$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,72-8,66 (m, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 8,05-7,96 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

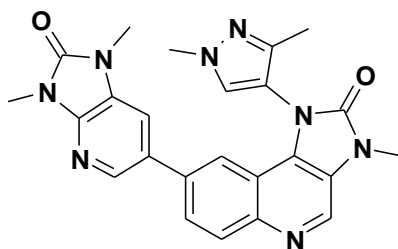
30

Стадія 66.1.1 2-Метокси-3-нітро-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-метокси-3-нітропіридину (стадія 62.1.4) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,22 хвил. (методика А);  $M+H=281$  МС-ЕР).

Приклад 67 8-(1,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он



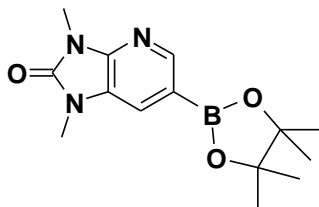
10

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 1,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-ону (стадія 67.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,39 хвил. (методика А);  $M+H=455$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 3H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

15

Стадія 67.1.1 1,3-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-он

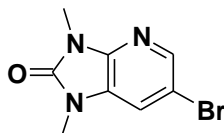
20



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-метокси-3-нітропіридину (стадія 67.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,93 хвил. (методика А);  $M+H=290$  МС-ЕР).

25

Стадія 67.1.2 6-Бром-1,3-диметил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-он

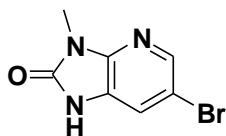


30

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для проміжного продукту А, з використанням 5-бром-2-метокси-3-нітропіридину (стадія 67.1.3) та отримували шукану сполуку у вигляді фіолетової твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,63 хвил. (методика А);  $M+H=242, 244$  МС-ЕР).

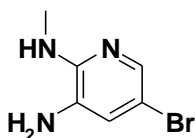
Стадія 67.1.3 6-Бром-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-он





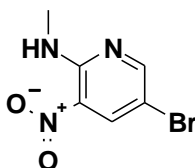
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії А.1, з використанням 5-бром-N\*2\*-метилпіридин-2,3-діаміну (стадія 67.1.4) та отримували шукану сполуку у вигляді сірої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,37 хвил. (методика А);  $M+H=228$ , 230 МС-ЕР).

Стадія 67.1.4 5-Бром-N\*2\*-метилпіридин-2,3-діамін



10 Суспензію (5-бром-3-нітропіридин-2-іл)-метиламіну (стадія 67.1.5, 4,58 г, 19,75 ммоль) та дигідрату дихлориду олова (Acros, Basel, Switzerland, 13,38 г, 59,3 ммоль) в 200 мл ТГФ нагрівали при 70 °С впродовж 220 хвил. Розчинник видаляли шляхом випарювання та залишок переносили в  $CH_2Cl_2$  (100 мл) та 5 М водний розчин NaOH (50 мл) та перемішували до розчинення всієї твердої речовини. Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували за допомогою  $CH_2Cl_2$ . Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,69 хвил. (методика А);  $M+H=202$ , 204 МС-ЕР).

Стадія 67.1.5 (5-Бром-3-нітропіридин-2-іл)-метиламін

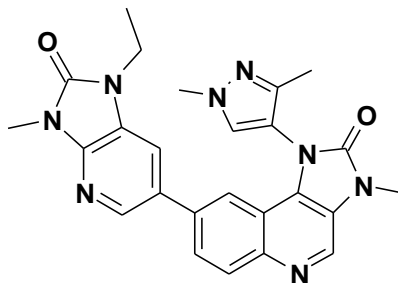


20

До розчину 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (Matrix, Columbia, USA, 9,8 г, 41,3 ммоль) в 250 мл ТГФ додавали 8 М метиламін в EtOH (Aldrich, Buchs, Switzerland, 12,9 мл, 103 ммоль). Реакційну суміш перемішували 1 год. при КТ, потім реакцію зупиняли за допомогою 300 мл води. Осад відфільтровували та фільтрат концентрували, потім повторно фільтрували. Жовті тверді речовини об'єднували та сушили та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (ВЕРХ:  $t_R$  3,13 хвил. (методика А)).

Приклад 68 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он

30



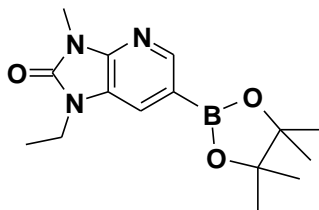
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 1-етил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-ону (стадія 68.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,47 хвил. (методика А);  $M+H=469$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400

35

МГц) 8,97 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 3H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 3,94 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,28 (t, 3H)).

Стадія 68.1.1 1-Етил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-b]піридин-2-он

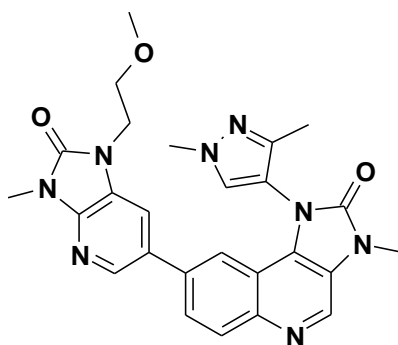
5



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 67.1.1-2, з використанням етилйодиду (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,98 хвил. (методика А);  $M+N=304$  МС-ЕР).

10

Приклад 69 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[1-(2-метоксиетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл]-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-c]хінолін-2-он



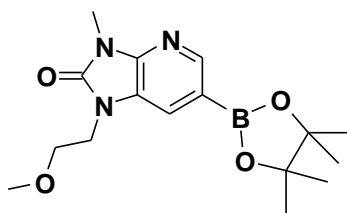
15

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-c]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 1-(2-метоксиетил)-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-b]піридин-2-ону (стадія 69.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,46 хвил. (методика А);  $M+N=499$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 3H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,23(s, 3H), 1,98 (s, 3H)).

20

Стадія 69.1.1 1-(2-Метоксиетил)-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-b]піридин-2-он

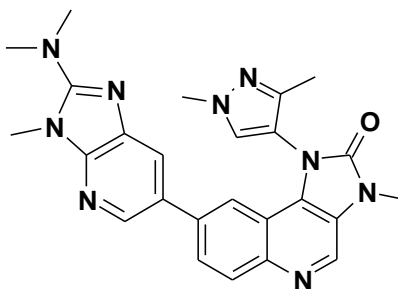
25



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 67.1.1-2, з використанням 2-брометилметилового ефіру (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,03 хвил. (методика А);  $M+N=334$  МС-ЕР).

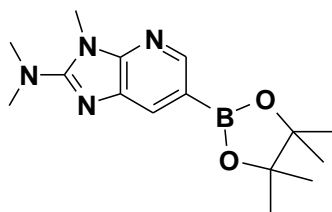
30

Приклад 70 8-(2-Диметиламіно-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-c]хінолін-2-он



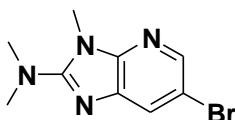
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та диметил-[3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-  
5 б]піридин-2-іл]-аміну (стадія 70.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=468$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,17-8,06 (m, 3H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 1,97 (s, 3H)).

10 Стадія 70.1.1 Диметил-[3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл]-амін



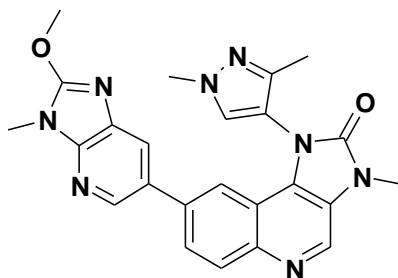
15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (6-бром-3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-диметиламіну (стадія 70.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,76 хвил. (методика А);  $M+H=303$  МС-ЕР).

20 Стадія 70.1.2 (6-Бром-3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)-диметиламін



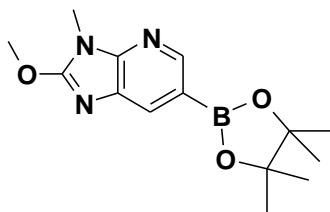
Розчин 5-бром-N<sup>2</sup>\*-метилпіридин-2,3-діаміну (стадія 67.1.4, 2,09 г, 10,34 ммоль) та дихлорметилендиметилімініхлориду (Aldrich, Buchs, Switzerland, 5,04 г, 31,0 ммоль) в NMP (60  
25 мл) перемішували впродовж 17 годин при КТ. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та сольовим розчином, потім сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (ДХМ/MeOH 0 % - 5 %) та отримували шукану сполуку у вигляді  
30 червоної твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,13 хвил. (методика А);  $M+H=255$ , 257 МС-ЕР).

Приклад 71 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-метокси-3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



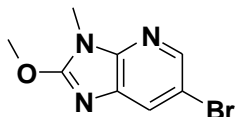
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-метокси-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-  
 5 б]піридину (стадія 71.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,62 хвил. (методика А);  $M+H=455$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 6H), 1,97 (s, 3H)).

10 Стадія 71.1.1 2-Метокси-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин



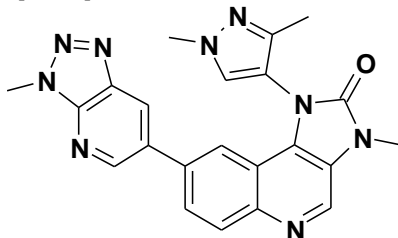
15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 6-бром-2-метокси-3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (стадія 71.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,94 хвил. (методика А);  $M+H=290$  МС-ЕР).

Стадія 71.1.2 6-Бром-2-метокси-3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин



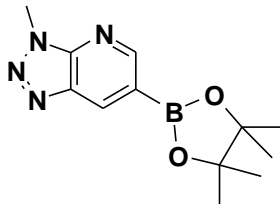
20 Розчин 5-бром-N\*2\*-метилпіридин-2,3-діаміну (стадія 67.1.4, 960 мг, 4,75 ммоль) та тетраметилортокарбонату (Aldrich, Buchs, Switzerland, 2 мл, 14,7 ммоль) та оцтової кислоти (0,273 мл, 4,75 ммоль) перемішували впродовж 90 хвил. при 100 °С. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та сольовим розчином. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та сольовим розчином, потім сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (ДХМ/MeOH 0 % - 4 %) та отримували шукану сполуку у вигляді  
 25 зеленої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,83 хвил. (методика А);  $M+H=242$ , 244 МС-ЕР).

30 Приклад 72 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



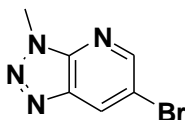
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-метокси-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-  
 5 б]піридину (стадія 72.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,43 хвил. (методика А);  $M+H=426$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,86-8,81 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,21-8,13 (m, 2H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

Стадія 72.1.1 3-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-  
 10 [1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин



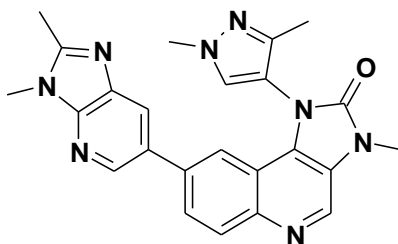
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 6-бром-3-метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридину (стадія 72.1.2) та отримували шукану сполуку  
 15 у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,85 хвил. (методика А);  $M+H=261$  МС-ЕР).

Стадія 72.1.2 6-Бром-3-метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин



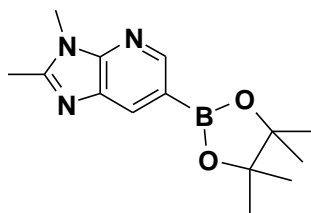
До розчину 5-бром-N<sup>2</sup>-метилпіридин-2,3-діаміну (стадія 67.1.4, 1,2 г, 5,94 ммоль) в 2 М водному розчині HCl (70 мл) при охолодженні в бані з льодом додавали розчин нітриту натрію (Fluka, Buchs, Switzerland, 492 мг, 7,13 ммоль) у воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 години та при КТ впродовж 75 хвил., потім підлужували 2 М водним розчином NaOH (75 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим  
 25 розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Неочищений продукт сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (гептан/EtOAc 0 % - 30 %) та отримували шукану сполуку у вигляді синьої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,46 хвил. (методика А);  $M+H=213$ , 215 МС-ЕР).

Приклад 73 8-(2,3-Диметил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-  
 30 метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

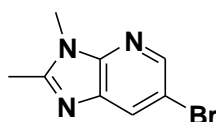


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (стадія 73.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,20 хвил. (методика А);  $M+H=439$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

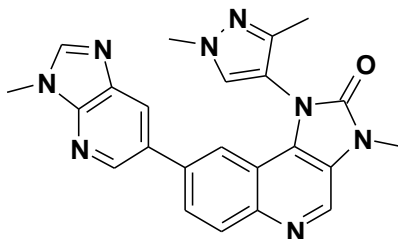
Стадія 73.1.1 2,3-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-  
 40 б]піридин



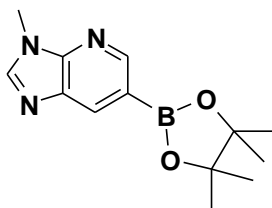
- Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 6-бром-2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (стадія 73.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді зеленої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,51 хвил. (методика А);  $M+H=274$  МС-ЕР).
- Стадія 73.1.2 6-Бром-2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин



- Розчин 5-бром-N\*2\*-метилпіридин-2,3-діаміну (стадія 67.1.4, 960 мг, 4,75 ммоль) в триетилортоацетаті (Aldrich, Buchs, Switzerland, 25 мл) перемішували впродовж 38,5 год. при 140 °С. Реакційну суміш випарювали досуха. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (ДХМ/MeOH 0 % - 4 %) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,95 хвил. (методика А);  $M+H=226$ , 228 МС-ЕР).
- Приклад 74 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (стадія 74.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,26 хвил. (методика А);  $M+H=425$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,52-8,46 (m, 2H), 8,20-8,08 (m, 3H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).
- Стадія 74.1.1 3-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин

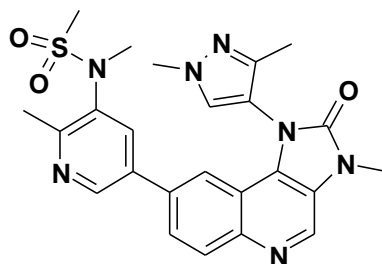


- Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 73.1.1-2, з використанням триетилортоформіату (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану

сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,39 хвил. (методика А);  $M+H=260$  МС-ЕР).

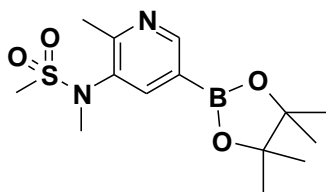
Приклад 75 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метилпіридин-3-іл}-N-метилметансульфонамід

5



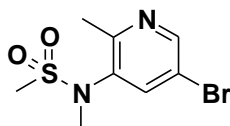
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-метил-N-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метансульфонамід (стадія 75.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,19 хвил. (методика А);  $M+H=492$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

Стадія 75.1.1 N-Метил-N-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин-3-іл]-метансульфонамід



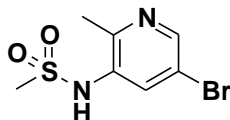
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 6-бром-2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-б]піридину (стадія 75.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,15 хвил. (методика А);  $M+H=327$  МС-ЕР).

Стадія 75.1.2 N-(5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)-N-метилметансульфонамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 62.1.2, з використанням N-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-метансульфонамід (стадія 75.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,28 хвил. (методика А);  $M+H=279$ , 281 МС-ЕР).

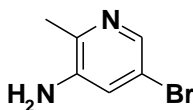
Стадія 75.1.3 N-(5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)-метансульфонамід



До розчину 5-бром-2-метилпіридин-3-іламіну (стадія 75.1.4, 573 мг, 3,06 ммоль) в піридині (6 мл) по краплям додавали метансульфонілхлорид (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,286 мл, 3,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 18 годин при КТ, потім додавали метансульфонілхлорид (0,03 мл, 0,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували 4 годин при КТ, потім випарювали досуха. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали насиченим водним

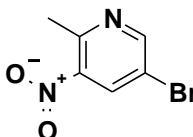
розчином  $\text{NaHCO}_3$  та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (ДХМ/MeOH 0 % - 5 %) та отримували шукану сполуку у вигляді рожевуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,05 хвил. (методика А);  $M+N=265, 267$  МС-ЕР).

5 Стадія 75.1.4 5-Бром-2-метилпіридин-3-іламін



10 До розчину 5-бром-2-метил-3-нітропіридину (стадія 75.1.5, 765 мг, 3,53 ммоль) в оцтовій кислоті (7 мл) та воді (1,75 мл) трьома порціями додавали порошкоподібне залізо (591 мг, 10,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2,5 годин при КТ, потім реакцію зупиняли за допомогою 20 мл 10 М водного розчину  $\text{NaOH}$ , 20 г льоду та 20 мл  $\text{EtOAc}$ , потім фільтрували через целіт. Тверду речовину промивали за допомогою  $\text{EtOAc}$  та фільтрат екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді сірої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,52 хвил. (методика А);  $M+N=187, 189$  МС-ЕР).

15 Стадія 75.1.5 5-Бром-2-метил-3-нітропіридин

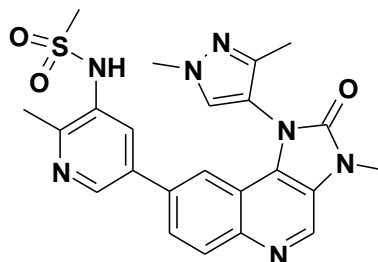


20

До суспензії  $\text{NaNH}$  55 % в маслі (300 мг, 6,87 ммоль) в 6 мл ДМФА по краплям додавали діетилмалонат (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,0 г, 6,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвил. при КТ, потім додавали 5-бром-2-хлор-3-нітропіридин (Matrix, Columbia, USA, 1,19 г, 5,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвил. при КТ та впродовж 1 години при 40 °C. Реакцію зупиняли 10 % водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (4×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок перемішували в концентрованій  $\text{HCl}$  (20 мл) впродовж 13 годин при 100 °C. Після охолодження, реакційну суміш підлужували 10 М водним розчином  $\text{NaOH}$  та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (гептан/ $\text{EtOAc}$  від 0 % до 15 %) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,84 (методика А).

30 Приклад 76 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метилпіридин-3-іл}-метансульфонамід

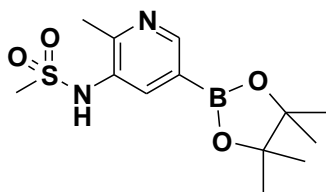
35



40 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метансульфонамід (стадія 76.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,06 хвил. (методика А);  $M+N=478$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,51-9,47 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

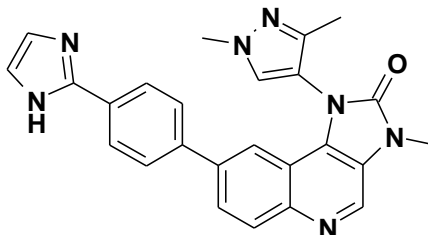


Стадія 76.1.1 N-[2-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метансульфонамід



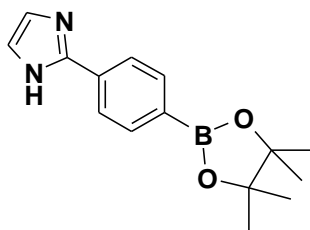
5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням N-(5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-метансульфонамід (стадія 75.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,96 хвил. (методика А);  $M+H=313$  МС-ЕР).

Приклад 77 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[4-(1Н-імідазол-2-іл)-феніл]-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



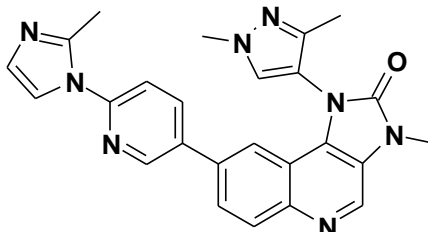
10 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метансульфонамід (стадія 77.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,15 хвил. (методика А);  $M+H=436$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 12,58 (s, br, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,05-7,94 (m, 3H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,31-7,07 (m, br, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 77.1.1 2-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-1Н-імідазол



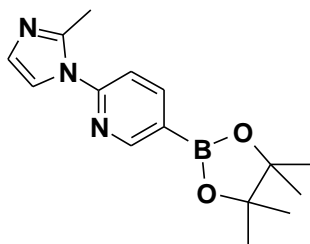
20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 2-(4-бромфеніл)-1Н-імідазолу (Chem-Imprex, Cogiate, Italy) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,67 хвил. (методика А);  $M+H=271$  МС-ЕР).

Приклад 78 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(2-метилімідазол-1-іл)-піридин-3-іл]-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



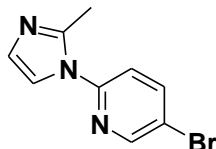
25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-(2-метилімідазол-1-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 78.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А);  $M+H=451$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 6,94-6,93 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

Стадія 78.1.1. 2-(2-Метилімідазол-1-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-(2-метилімідазол-1-іл)-піридину (стадія 78.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,57 хвил. (методика А);  $M+H=286$  МС-ЕР).

5 Стадія 78.1.2. 5-Бром-2-(2-метилімідазол-1-іл)-піридин

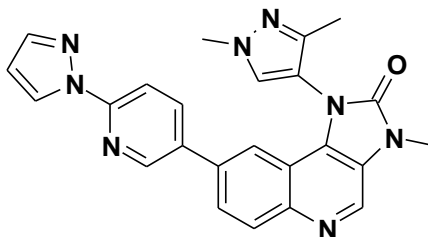


Суміш 5-бром-2-хлорпіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland, 392 мг, 2,04 ммоль), 2-метил-1Н-імідазолу (Aldrich, Buchs, Switzerland, 251 мг, 3,06 ммоль) та карбонату цезію (1,33 г, 4,08 ммоль) в ДМА (10 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням впродовж 20 хвил. при 100 °С та 2,5 год. при 150 °С. Реакцію зупиняли розведеним сольовим розчином (200 мл) та охолоджували. Осад фільтрували, промивали водою та сушили та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,03 хвил. (методика А);  $M+H=238$ , 240 МС-ЕР).

10

Приклад 79 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-піразол-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

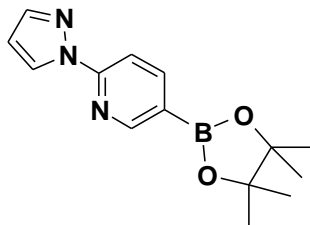
15



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-піразол-1-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 79.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,64 хвил. (методика А);  $M+H=437$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 8,10-7,98 (m, 3H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

20

Стадія 79.1.1. 2-Піразол-1-іл-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин

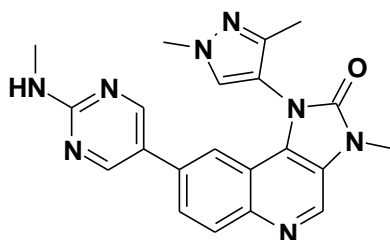


25

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-піразол-1-ілпіридину (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,19 хвил. (методика А);  $M+H=272$  МС-ЕР).

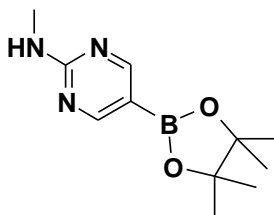
Приклад 80.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(2-метил-амінопіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

30



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та метил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (стадія 80.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,18 хвил. (методика А);  $M+H=401$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,49-8,34 (s, br, 2H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 1,96 (s, 3H)).

Стадія 80.1.1. Метил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-амін

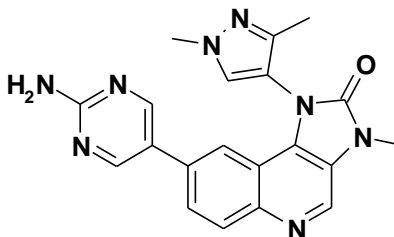


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бромпіримідин-2-іл)-метиламіну (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,20 хвил. (методика А);  $M+H=236$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням метил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (стадія 80.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

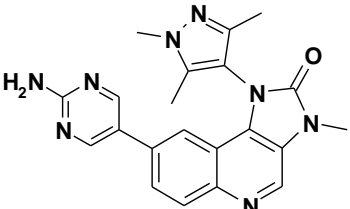
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
80.2	H		3-Метил-8-(2-метиламінопіримідин-5-іл)-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	415	2,27

Приклад 81.1 8-(2-Амінопіримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



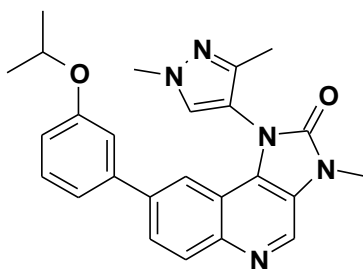
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іламіну (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,04 хвил. (методика А);  $M+H=387$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,93 (s, br, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іламіну та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
81.2	H		8-(2-Амінопіримідин-5-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	401	2,13

5

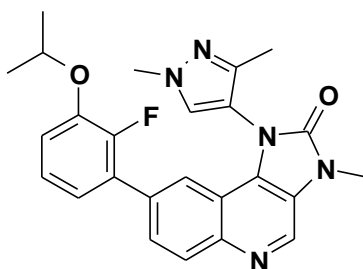
Приклад 82 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(3-ізопропоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-ізопропоксифенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,95 хвил. (методика А); M+H=428 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,94-9-6,90 (m, 2H), 4,68 (hp, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,30 (t, 6H)).

15

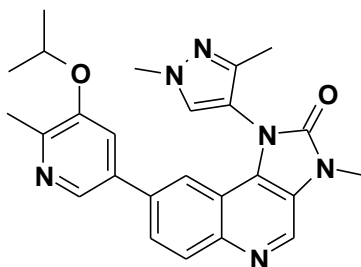
Приклад 83 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(2-фтор-3-ізопропокси-феніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-фтор-3-ізопропоксифенілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,91 хвил. (методика А); M+H=446 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,64 (hp, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 6H)).

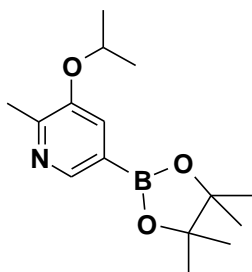
25

Приклад 84.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



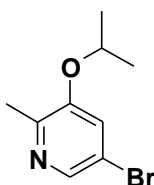
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-ізопропокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридину (стадія 84.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=443$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,74 (hp, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,35 (t, 6H)).

Стадія 84.1.1. 3-Ізопропокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-3-ізопропокси-2-метилпіридину (стадія 84.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=278$  МС-ЕР).

Стадія 84.1.2. 5-Бром-3-ізопропокси-2-метилпіридин

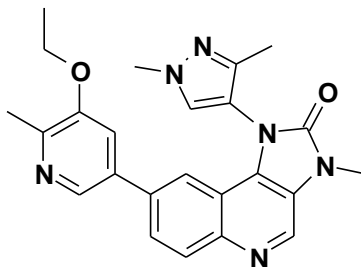


До розчину 5-бром-2-метилпіридин-3-іламіну (стадія 75.1.4, 400 мг, 2,13 ммоль) в ізопропанолі (33 мл) додавали 4 М HCl в діоксані (0,535 мл, 2,13 ммоль) та ізоамілітрет (1,25 г, 10,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C впродовж 2,5 годин, потім випарювали досуха. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$ . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок сухим вводили в силікагель та очищали за допомогою РХСТ (гептан/EtOAc від 0 % до 30 %) та отримували шукану сполуку у вигляді оранжевого масла (ВЕРХ:  $t_R$  2,47 хвил. (методика А);  $M+H=230, 232$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-ізопропокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридину (стадія 84.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

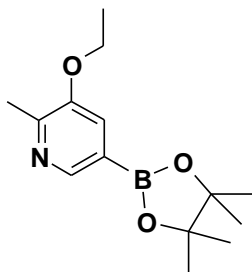
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
84.2	F		1-(1-Етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	457	2,38

Приклад 85.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-етокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 85.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,22 хвил. (методика А);  $M+H=429$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,43 (t, 3H)).

Стадія 85.1.1. 3-Етоксид-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин

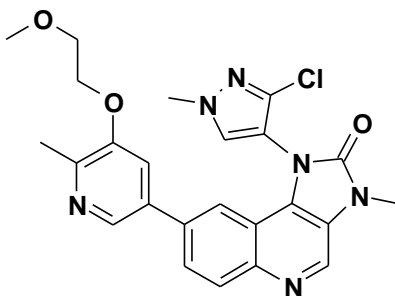


- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 84.1.1-2, з використанням етанолу замість ізопропанолу. (ВЕРХ:  $t_R$  2,03 хвил. (методика А);  $M+H=264$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-етоксид-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 85.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

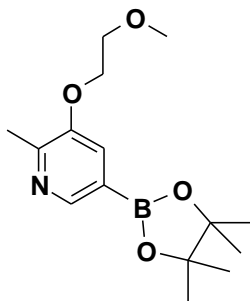
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
85.2	N		8-(5-Етоксид-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	487	2,33
85.3	O		2-{4-[8-(5-Етоксид-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід	514	2,30

Приклад 86.1 1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксиетокси)-6-метилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-(2-метоксиетокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 86.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,33 хвил. (методика А);  $M+H=479$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)).

Стадія 86.1.1. 3-(2-Метоксиетокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин

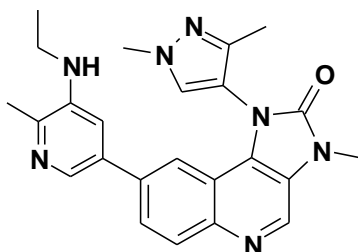


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 84.1.1-2, з використанням 2-метоксиетанолу замість ізопропанолу. (ВЕРХ:  $t_R$  2,05 хвил. (методика А);  $M+H=294$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-(2-метоксиетокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 86.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
86.2	A		1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксиетокси)-6-метилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	459	2,15

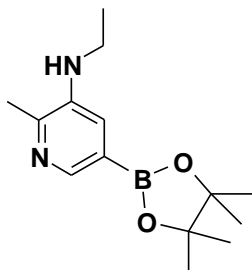
Приклад 87.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний

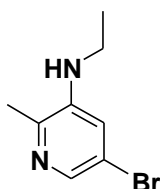
продукт А) та етил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 87.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,18 хвил. (методика А);  $M+H=428$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,23 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,25 (t, 3H)).

Стадія 87.1.1. Етил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-етиламіну (стадія 87.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,85 хвил. (методика А);  $M+H=263$  МС-ЕР).

Стадія 87.1.2. (5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)-етиламін

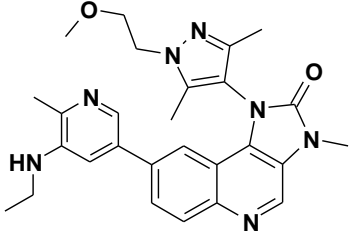
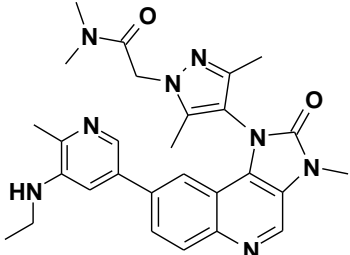


Розчин 5-бром-2-метилпіридин-3-іламіну (стадія 75.1.4, 300 мг, 1,604 ммоль), ацетальдегіду (Fluka, Buchs, Switzerland, 71 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметані (30 мл) перемішували впродовж 1,5 год. при КТ в присутності оцтової кислоти (0,3 мл, 5,24 ммоль). Додавали триацетоксиборогідрид натрію (850 мг, 4,01 ммоль) та реакційну суміш перемішували 4 год. при КТ, потім двічі з проміжками в 1,5 год. додавали ацетальдегід (45 мг, 1,02 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 15 год., потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. (ВЕРХ:  $t_R$  2,08 хвил. (методика А);  $M+H=215$ , 217 МС-ЕР).

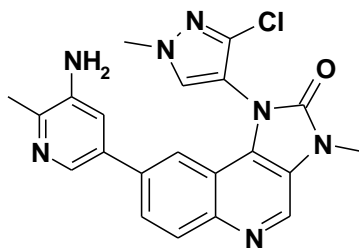
Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням етил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 87.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
87.2	K		1-(3-Хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	448	2,35
87.3	F		8-(5-Етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	442	2,22



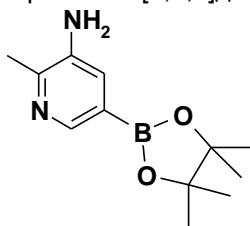
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
87.4	N		8-(5-Етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	486	2,26
87.5	O		2-{4-[8-(5-Етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N, N-диметилацетамід	513	2,25

Приклад 88.1 8-(5-Аміно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт К) та 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламіну (стадія 88.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,14 хвил. (методика А); M+H=420 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,21-5,16 (m, br, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)).

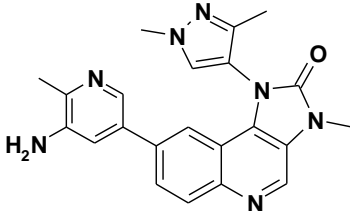
Стадія 88.1.1. 2-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламін



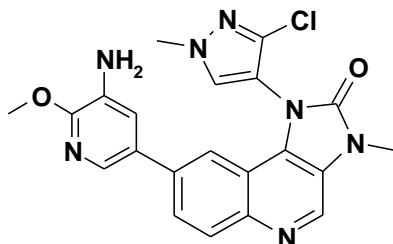
- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-метилпіридин-3-іламіну (стадія 75.1.4) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,30 хвил. (методика А); M+H=235 МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-(2-метоксиетокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 86.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

20

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
88.2	A		8-(5-Аміно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	400	2,01

Приклад 89 8-(5-Аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

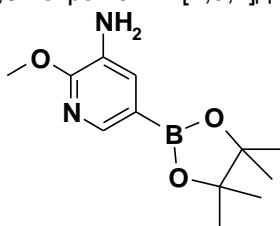


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт К) та 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламіну (стадія 89.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,45 хвил. (методика А); M+H=436 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,15-5,07 (s, br, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (s, 3H)).

10

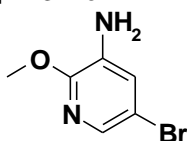
Стадія 89.1.1. 2-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламін



15

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-метоксипіридин-3-іламіну (стадія 89.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,10 хвил. (методика А); M+H=251 МС-ЕР).

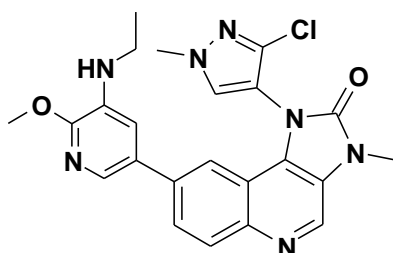
Стадія 89.1.2. 5-Бром-2-метоксипіридин-3-іламін



20

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 67.1.4, з використанням 5-бром-2-метокси-3-нітропіридину (стадія 62.1.4) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,51 хвил. (методика А); M+H=203, 205 МС-ЕР).

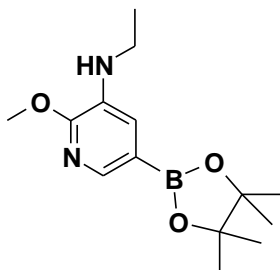
Приклад 90.1 1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



25

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт К) та етил-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 90.1.1, 0,138 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,45 хвил. (методика А);  $M+H=415$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,34 (t, 3H)).

Стадія 90.1.1. Етил-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін

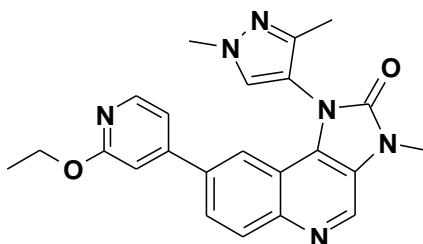


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 87.1.1-2, з використанням 5-бром-2-метоксипіридин-3-іламіну (стадія 89.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,75 хвил. (методика А);  $M+H=279$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням етил-[2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 90.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

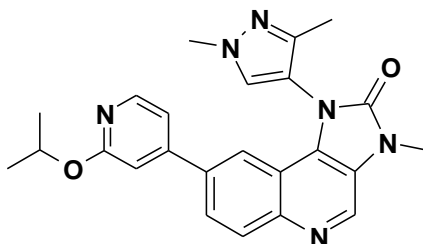
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
90.2	N		8-(5-Етиламіно-6-метоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	502	2,74

Приклад 91 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(2-етоксипіридин-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он



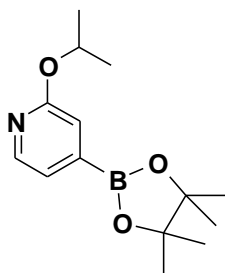
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та 2-етокси-4-піридинілборонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 22,4 мг, 0,134 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,45 хвил. (методика А);  $M+H=415$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,34 (t, 3H)).

Приклад 92 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(2-ізопропоксипіридин-4-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он



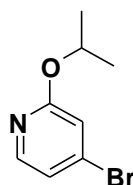
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-ізопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 92.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,56 хвил. (методика А);  $M+H=429$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 5,28 (hr, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 6H)).

Стадія 92.1.1. 2-Ізопропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



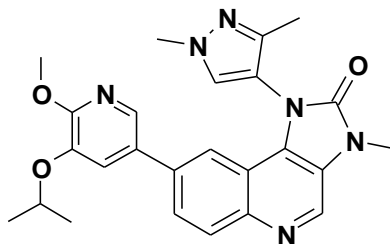
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 4-бром-2-ізопропокси-піридину (стадія 92.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,36 хвил. (методика А);  $M+H=264$  МС-ЕР).

Стадія 92.1.2. 4-Бром-2-ізопропокси-піридин



До ізопропанолу (12 мл) в атмосфері Ar двома порціями додавали 55 % гідрид натрію в маслі (343 мг, 7,86 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвил. при КТ додавали 4-бром-2-хлорпіридин (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,01 г, 5,24 ммоль) та реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 150 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш концентрували, реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою РХСТ (гептан/EtOAc від 0 % до 20 %) та отримували шукану сполуку у вигляді масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,58 хвил. (методика А);  $M+H=216$ , 218 МС-ЕР).

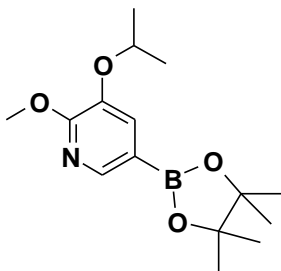
Приклад 93 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-ізопропокси-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 93.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,73

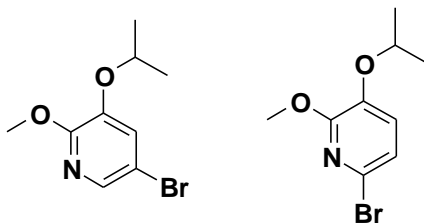
хвил. (методика А); M+H=459 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 4,70 (hp, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,36-1,30 (m, 6H)).

5 Стадія 93.1.1. 3-Ізопропокси-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



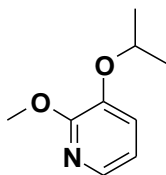
10 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням суміші 5- або 6-бром-3-ізопропокси-2-метоксипіридину (стадія 93.1.2) та після очищення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі отримували шукану сполуку у вигляді оранжевого масла ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$  від 0 % до 3,5 %). (ВЕРХ:  $t_R$  2,24 хвил. (методика А); M+H=294 МС-ЕР).

Стадія 93.1.2. 5- або 6-Бром-3-ізопропокси-2-метоксипіридин



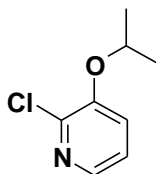
15 До розчину 3-ізопропокси-2-метоксипіридину (стадія 93.1.3, 865 мг, 5,17 ммоль) та ацетату калію (635 мг, 6,47 ммоль) в оцтовій кислоті (4 мл) при 10 °С впродовж 1,5 год. додавали розчин бромі (1,1 г, 6,88 ммоль) в оцтовій кислоті (2 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при КТ та потім підлучували 20 % водним розчином NaOH та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Органічні шари промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc від 40:1 до 15:1) та отримували шукані сполуки у вигляді масла (1:2). (ВЕРХ:  $t_R$  3,55 хвил. (методика А); M+H=246, 248 МС-ЕР).

20 Стадія 93.1.3. 3-Ізопропокси-2-метоксипіридин



25 До розчину метаноляту, отриманого розчиненням натрію (534 мг, 23,25 ммоль) в MeOH (8 мл), додавали розчин 2-хлор-3-ізопропокси-2-метоксипіридину (стадія 93.1.4, 1,14 г, 6,64 ммоль) в MeOH (2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 150 °С мікрохвильовим випромінюванням впродовж 25 хвил., потім концентрували та реакцію зупиняли за допомогою EtOAc та сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ:  $t_R$  2,66 хвил. (методика А); M+H=264 МС-ЕР).

Стадія 93.1.4. 2-Хлор-3-ізопропокси-2-метоксипіридин

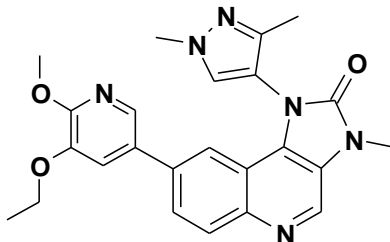


30

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 29.1.1, з використанням 2-хлор-3-гідроксипіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland). Отриманий неочищений продукт переганяли з колби в колбу (160 °С, ~0,1 мбар) та потім очищали за допомогою РХСТ

(гептан/EtOAc від 0 % до 35 %) та отримували шукану сполуку у вигляді масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,97 хвил. (методика А);  $M+H=172$  МС-ЕР).

Приклад 94 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

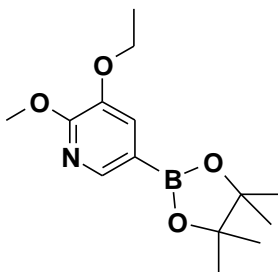


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-етокси-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 92.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,63 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,41 (t, 3H)).

10

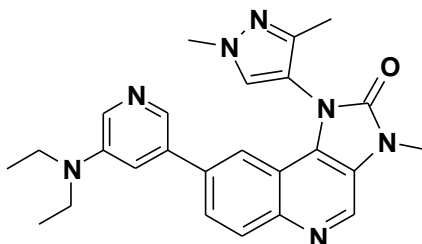
Стадія 94.1.1. 3-Етоксидіокси-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



15

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 93.1.1-4, з використанням ізопропанолу як заміни для етанолу та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,09 хвил. (методика А)).

Приклад 95 8-(5-Діетиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

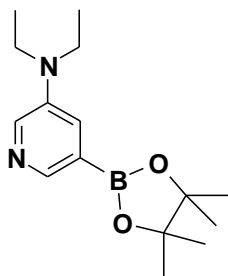


20

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та діетил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 95.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=442$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,13 (t, 6H)).

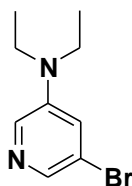
25

Стадія 95.1.1. Діетил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін



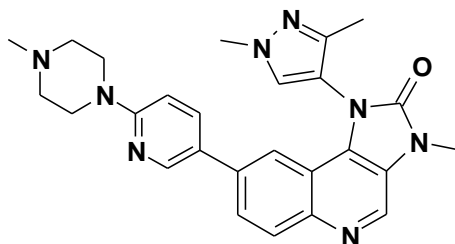
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бромпіридин-3-іл)-діетиламіну (стадія 95.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,14 хвил. (методика А);  $M+H=277$  МС-ЕР).

5 Стадія 91.1.2. (5-Бромпіридин-3-іл)-діетиламін



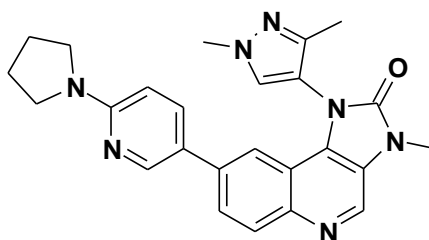
Розчин 3-аміно-5-бромпіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland, 400 мг, 2,31 ммоль), оцтової кислоти (0,4 мл, 6,99 ммоль) та ацетальдегіду (Fluka, Buchs, Switzerland, 153 мг, 3,47 ммоль) в дихлорметані перемішували впродовж 1,5 години при КТ, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (980 мг, 4,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували 17,5 годин при КТ, потім з проміжками в 1,5 год. додавали ацетальдегід (153 мг, 3,47 ммоль) та триацетоксиборогідрид натрію (490 мг, 2,31 ммоль). РС перемішували протягом 7 год. при КТ, потім з проміжками в 1,5 год. додавали ацетальдегід (77 мг, 1,75 ммоль) та триацетоксиборогідрид натрію (490 мг, 2,31 ммоль). Після перемішування впродовж 15 год. при КТ реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном та об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/ $i\text{PrOH}$  від 1 % до 3,5 %) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=229$ , 231 МС-ЕР).

20 Приклад 96 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



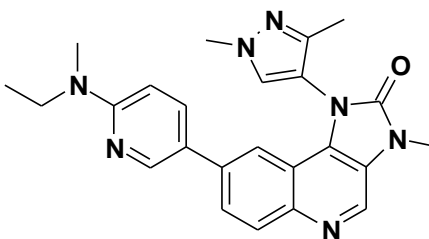
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 40 мг, 0,107 ммоль) та пінаколінового ефіру 2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-5-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 40 мг, 0,132 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,04 хвил. (методика А);  $M+H=469$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (s, 7H), 2,41-2,35 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

30 Приклад 97 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



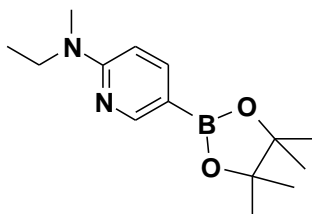
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та пінаколінового ефіру 2-піролідин-1-ілпіридин-5-боронової кислоти (Boron Molecular, Reaserch Triangle Park, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,23 хвил. (методика А);  $M+H=440$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,25-8,23 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 4H), 1,97-1,92 (m, 7H)).

Приклад 98.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та етилметил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іл]-аміну (стадія 98.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,18 хвил. (методика А);  $M+H=428$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62-3,53 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,07 (t, 3H)).

Стадія 98.1.1. Етилметил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іл]-амін

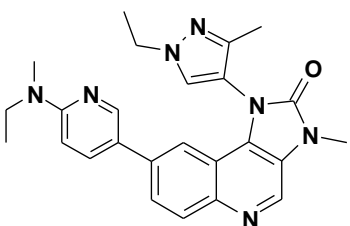


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1-2, з використанням метилетиламіну (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,77 хвил. (методика А);  $M+H=263$  МС-ЕР).

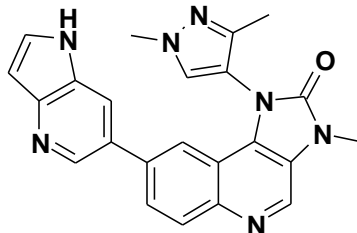
Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням етилметил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іл]-аміну (стадія 98.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
98.2	G		8-[6-(Етилметиламіно)-піридин-3-іл]-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	456	2,31



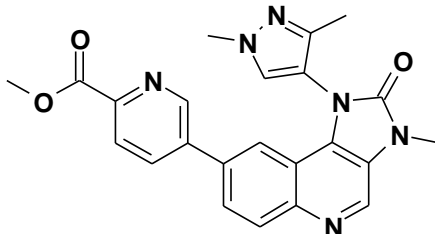
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
98.3	F		8-[6-(Етилметил-аміно)-піридин-3-іл]-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	442	2,25

Приклад 99 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1H-піроло[3,2-b]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



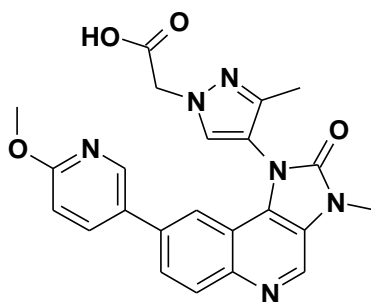
- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[3,2-b]піридину (PerTech, Burlington, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,03 хвил. (методика А); M+H=410 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 11,52 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).
- 10

Приклад 100 Метилловий ефір 5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти



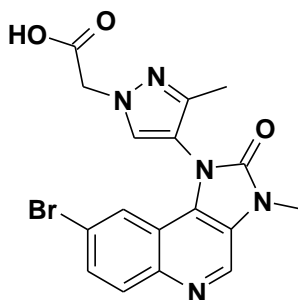
- 15 Суміш 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 39 мг, 0,105 ммоль), пінаколінового ефіру 2-метилкарбоксипіридин-5-боронової кислоти (Aalen Chemical, Nanjing, China, 49 мг, 0,186 ммоль), фториду калію (22 мг, 0,379 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,7 мг, 0,0085 ммоль) та три-трет-бутилфосфонійтетрафторборат (4,9 мг, 0,017 ммоль) в діоксані (0,6 мл) перемішували в атмосфері аргону в герметизованій пробірці для мікрохвильової печі при КТ впродовж 20 годин. Реакція не закінчилася. Тому, повторно додавали Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,7 мг, 0,0085 ммоль) та три-трет-бутилфосфонійтетрафторборат (4,9 мг, 0,017 ммоль) та пінаколіновий ефір 2-метилкарбоксипіридин-5-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 15 мг, 0,186 ммоль), суміш продували аргонном та перемішували при КТ
- 20 впродовж ще 23 годин. РС розбавляли за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок розчиняли в MeOH та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 95:5 до 60:30). Фракції, що містять продукти, об'єднували та підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> (0,3 г), потім концентрували. Отриману суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою, потім сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,45 хвил. (методика А); M+H=429 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 8,11-8,06 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).
- 30

- 35 Приклад 101 {4-[8-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-оцтова кислота



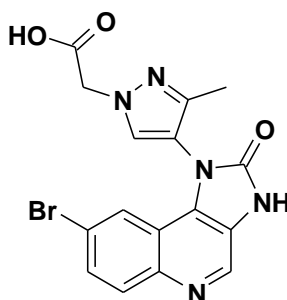
Суміш [4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроїмідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-  
 оцтової кислоти (стадія 101.1.1b, 161 мг, 0,387 ммоль), 2-метоксипіридин-5-боронової кислоти  
 (Aldrich, Buchs, Switzerland, 77 мг, 0,503 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (17 мг, 0,024 ммоль) в ДМФА  
 (4,0 мл) та 1 М водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,16 мл) перемішували в атмосфері аргону при 105 °C  
 впродовж 1,25 год. РС охолоджували до КТ. суміш розбавляли за допомогою MeOH+3 краплі  
 ТФК та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФК)/ $\text{CH}_3\text{CN}$  від 95:5 до  
 65:35). Фракції, що містять продукти, об'єднували концентрували, потім ліофілізували та  
 отримували шукану сполуку у вигляді білої порошкоподібної солі з ТФК. (ВЕРХ:  $t_R$  2,38 хвил.  
 (методика А);  $M+H=446$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,22 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23-8,14  
 (m, 3H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 5,15-4,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60  
 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 101.1.1b [4-(8-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроїмідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтова кислота



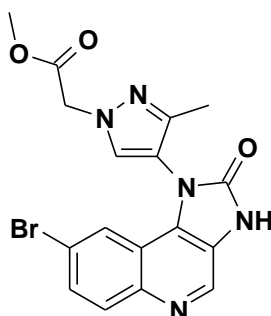
До суміші [4-(8-бром-2-оксо-2,3-дигідроїмідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-  
 оцтової кислоти (стадія 101.1.2, 422 мг, 1,050 ммоль) з ДМФА (6 мл), охолодженої до 0 °C,  
 додавали NaH 55 % (92 мг, 2 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли та РС перемішували  
 впродовж 45 хвил. при КТ. Потім додавали йодметан (0,132 мл, 2 ммоль) та РС перемішували  
 впродовж 1 год. Реакція не закінчилася. Тому повторно додавали NaH 55 % (50 мг, 1,2 ммоль)  
 та перемішували впродовж 15 хвил. та потім додавали йодметан (0,070 мл, 1,2 ммоль) та  
 перемішували при КТ впродовж ще 1 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  
 $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою EtOAc (2×), в органічному шарі виявляли побічний  
 складний ефір: метиловий ефір [4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроїмідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-  
 3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти (стадія 101.1.1a). Значення pH водного шару доводили до  
 5 за допомогою 4 М водного розчину HCl. Потім суміш екстрагували н-бутанолом (2×).  
 Об'єднаний органічний шар випарювали. Залишок розбавляли за допомогою ДХМ/MeOH. суміш  
 фільтрували через целіт та фільтрат випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді  
 оранжевої липкої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=416$ , 418,  
 характеристики Br МС-ЕР).

Стадія 101.1.2 [4-(8-Бром-2-оксо-2,3-дигідроїмідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтова кислота



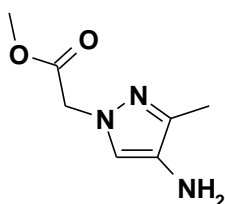
До суміші метилового ефіру [4-(8-бром-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти (стадія 101.1.3, 3,22 г, 7,73 ммоль) та тетрабутиламонію (250 мг, 0,773 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) додавали 1 М водний розчин  $\text{NaOH}$  (80 мл). Реакційну суміш енергійно перемішували впродовж 4 год. 30 хвил. при КТ. Органічний шар відділяли та водний шар промивали за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×), значення рН доводили до 4 концентрованим водним розчином  $\text{HCl}$  та екстрагували н-бутанолом (5×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином значення рН доводили до 4 за допомогою  $\text{HCl}$  та випарювали досуха. Залишок у сухому вигляді вводили в колонку Isolute, промивали сумішшю вода/1-пропанол 3 % та елюювали сумішшю ацетонітрил/1-пропанол 3 % через шар оберненої фази силікагелю. До фільтрату, що містить ацетонітрил, додавали воду та розчин концентрували. Утворений осад фільтрували, промивали водою та сушили та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,08 хвил. (методика А);  $M+H=402$ , 404 характеристики Вг МС-ЕР).

Стадія 101.1.3 Метилловий ефір [4-(8-бром-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти



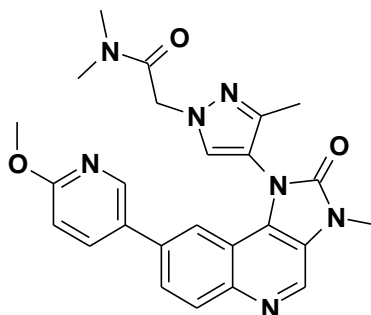
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано на стадії А.1-3, з використанням метилового ефіру (4-аміно-3-метилпіразол-1-іл)-оцтової кислоти (стадія 101.1.4) та отримували шукану сполуку у вигляді зеленої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,35 хвил. (методика А)).

Стадія 101.1.4 Метилловий ефір (4-аміно-3-метилпіразол-1-іл)-оцтової кислоти



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано на стадії А.2, з використанням як вихідну речовину метилового ефіру 3-метил-4-нітропіразол-1-іл-оцтової кислоти (ChemCollect, Remscheid, Germany) та отримували шукану сполуку у вигляді рожевуватого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  0,96 хвил. (методика А);  $M+H=170$  МС-ЕР).

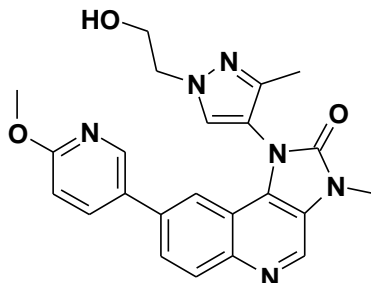
Приклад 102 2-{4-[8-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N, N-диметилацетамід



Суміш солі з ТФК {4-[8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти (приклад 101, 60 мг, 0,107 ммоль), ТРТУ (128 мг, 0,430 ммоль) та ДІПЕА (0,094 мл, 0,537 ммоль) в ДМА (1,5 мл) перемішували в атмосфері аргону при КТ впродовж 20 хвил. Потім додавали диметиламін в ТГФ 2 М (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,242 мл, 0,483 ммоль) та РС перемішували при КТ впродовж 3 годин. РС відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФК)/ $\text{CH}_3\text{CN}$  від 95:5 до 50:50). Фракції, що містять продукти, об'єднували та підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  (0,3 г), потім

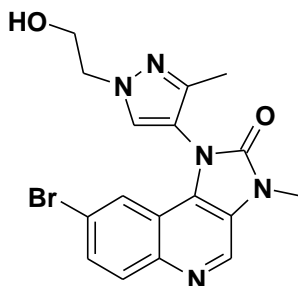
концентрували. Отриманий шар екстрагували за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,57 хвил. (методика А);  $M+H=472$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,14-8,04 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 5,25-5,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,93 (s, 3H)).

Приклад 103.1 1-[1-(2-Гідроксиетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-[1-(2-гідроксиетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 103.1.1, 37,4 мг, 0,093 ммоль) та 2-метоксипіридин-5-боронової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 20 мг, 0,131 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,42 хвил. (методика А);  $M+H=431$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

Стадія 103.1.1 8-Бром-1-[1-(2-гідроксиетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



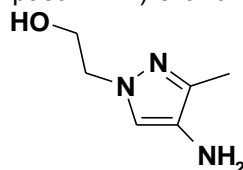
Суміш метилового ефіру [4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти (стадія 101.1.1a, 60 мг, 0,139 ммоль) та MeOH (0,021 мл, 0,519 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) охолоджували до 0 °C. Потім додавали  $\text{NaBH}_4$  (14 мг, 0,370 ммоль) та РС нагрівали при 50 °C впродовж 30 хвил. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,23 хвил. (методика А);  $M+H=402$ , 404 характеристики Br МС-ЕР).

Альтернативно, шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для проміжного продукту А, з використанням як вихідну речовину 2-(4-аміно-3-метилпіразол-1-іл)-етанолу (стадія 103.1.2).

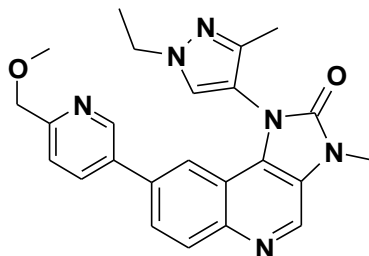
Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 6-етоксипіридин-3-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany) та 8-бром-1-[1-(2-гідроксиетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 103.1.1).

Приклад	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
103.2		8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-гідроксиетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	445	2,47

Стадія 103.1.2 2-(4-Аміно-3-метилпіразол-1-іл)-етанол

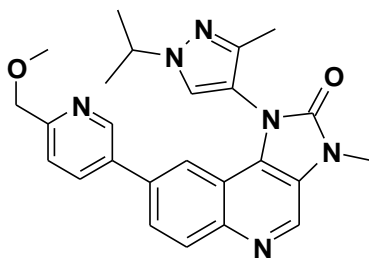


- 5 До розчину метилового ефіру 3-метил-4-нітропіразол-1-ілоцтової кислоти (ChemCollect, Remscheid, Germany, 297 мг, 1,491 ммоль) в ТГФ (12 мл) при охолодженні в бані з льодом додавали 1 М розчин алюмогідриду літію в ТГФ (1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при КТ, потім додатково додавали відновлюючий реагент (0,75 мл, 0,75 ммоль), перемішували впродовж 2 годин при КТ, додавали відновлюючий реагент (1,5
- 10 мл, 1,5 ммоль), перемішували впродовж 45 хвил., додавали відновлюючий реагент (2 мл, 2 ммоль) та реакційну суміш перемішували 17 год. при КТ, потім реакцію зупиняли водою та суміш переносили в EtOAc. Суспензію фільтрували та тверду речовину промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували неочищену коричневу тверду речовину. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 0,85 хвил. (методика А); M+H=142 МС-ЕР).
- 15 Приклад 104 1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метокси-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- 20 До суміші 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 16.1, 28 мг, 0,068 ммоль) з ДМФА (1 мл) додавали NaN 55 % (4 мг, 0,092 ммоль) та суміш перемішували впродовж 20 хвил. Потім додавали йодметан (0,006 мл, 0,096 ммоль) та РС перемішували при КТ впродовж ще 30 хвил. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок розчиняли в ДМА та відразу очищали за допомогою
- 25 препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 95:5 до 65:35). Фракції, що містять продукти, об'єднували та підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> (0,3 г), потім концентрували. Отриману суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою, потім сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,30 хвил. (методика А); M+H=429 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,32 (t, 3H)).
- 30

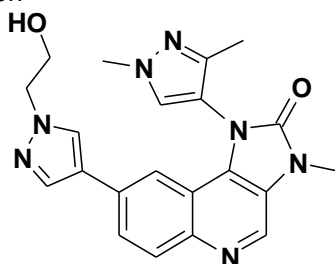
Приклад 105 1-(1-Ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 104, з використанням 8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-

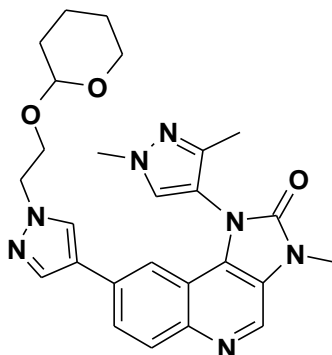
дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 16.3, 26 мг, 0,061 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,39 хвил. (методика А);  $M+H=443$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,68-8,59 (m, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,47 (s, 6H)).

Приклад 106 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



До суміші 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразол-4-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 106.1.1, 95 мг, 0,195 ммоль) з MeOH (2 мл) додавали 4 М діоксан (0,248 мл, 0,993 ммоль) та РС перемішували при КТ впродовж 45 хвил. Потім РС випарювали, потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (20 мл) та екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок розбавляли за допомогою MeOH+2 краплі ТФК та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $H_2O$  (0,1 % ТФК)/ $CH_3CN$  від 95:5 до 65:35). Фракції, що містять продукт, об'єднували та підлужували за допомогою  $NaHCO_3$  (0,3 г), потім концентрували. Отриманий шар екстрагували за допомогою ДХМ, промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,24 хвил. (методика А);  $M+H=404$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,87 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

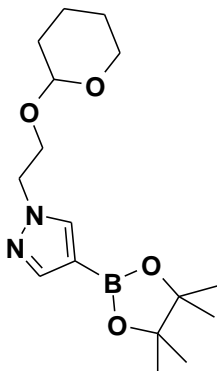
Стадія 106.1.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразол-4-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 80 мг, 0,215 ммоль) та 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діокса-боролан-2-іл)-1Н-піразолу (стадія 106.1.2, 91 мг, 0,279 ммоль) та отримували

шукану сполуку у вигляді червоного липкого масла. Використовували на наступній стадії без додаткового очищення. (ВЕРХ:  $t_R$  2,66 хвил. (методика А);  $M+H=488$  МС-ЕР).

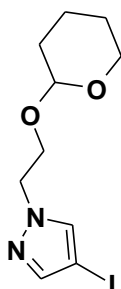
Стадія 106.1.2 1-[2-(Тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол



5

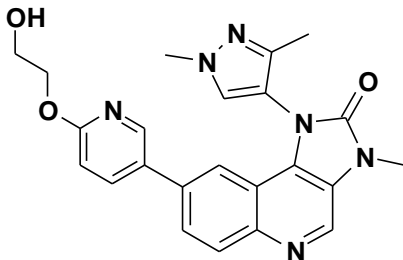
До розчину 4-йод-1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразолу (стадія 106.1.3, 8,50 г, 26,4 ммоль) в ТГФ при 0 °С в атмосфері аргону по краплям додавали  $iPrMgCl$  2 М в ТГФ (26,4 мл, 52,8 ммоль). РС перемішували при 0 °С впродовж 1 год. Потім при 0 °С додавали 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Aldrich, Buchs, Switzerland, 6,25 г, 52,8 ммоль) та розчин повторно перемішували та йому давали нагріватися до КТ впродовж 1 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NH_4Cl$  (140 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином  $NH_4Cl$ , сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc від 5 % до 45 %). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,23 хвил. (методика А);  $M+H=323$  МС-ЕР).

Стадія 106.1.3 4-Йод-1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразол



До суміші 4-йодпіразолу (Aldrich, Buchs, Switzerland, 10 г, 51,6 ммоль) та  $Cs_2CO_3$  (20,16 г 61,9 ммоль) додавали 2-(2-бромометокси)тетрагідро-2Н-піран (Aldrich, Buchs, Switzerland, 9,74 мл, 61,9 ммоль). РС перемішували при 70 °С впродовж 17 год. Потім реакцію зупиняли водою (100 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc від 0 % до 30 %). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,12 хвил. (методика А);  $M+H=323$  МС-ЕР).

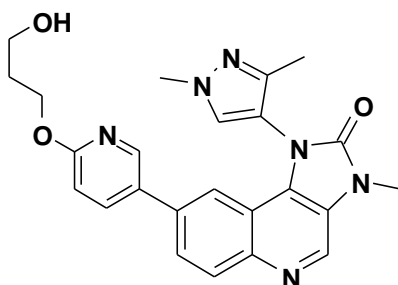
Приклад 107 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(2-гідроксиетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



До суміші 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(2-гідроксиетиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 19, 40 мг, 0,077 ммоль) з MeOH/ТГФ=1:1 (4 мл) в

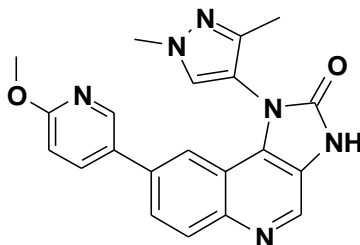
атмосфері азоту додавали Pd/C 10 % (20 мг, 0,026 ммоль). PC струшували в атмосфері H<sub>2</sub> при КТ впродовж 22 годин. Реакція не закінчилася, повторно додавали каталізатор Pd/C (20 мг) та суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> при КТ впродовж 22 годин. Цю процедуру повторювали в третій раз. Потім суспензію фільтрували через целіт та промивали за допомогою MeOH. Фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в MeOH та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 95:5 до 65:35). Фракції, що містять продукт, об'єднували та підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> (0,3 г), потім концентрували. Отриману суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою, потім сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,32 хвил. (методика А); М+Н=431 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 8,17-8,06 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 4,80-4,86 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 108 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(3-гідроксипропокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 107, з використанням 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(2-гідроксиетиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 20, 42 мг, 0,078 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,42 хвил. (методика А); М+Н=445 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,33-8,25 (m, 1H), 8,18-8,05 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 5H), 1,97 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 2H)).

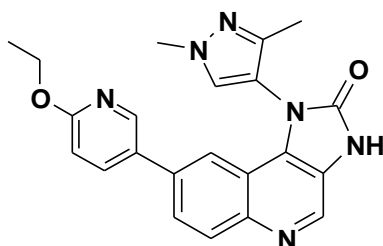
Приклад 109 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Суміш 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія А.1, 49 мг, 0,137 ммоль), 2-метоксипіридин-5-боронової кислоти (Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland, 26 мг, 0,170 ммоль) та PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6 мг, 0,0085 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) та 1 М водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,343 мл) перемішували в атмосфері аргону при 105 °С впродовж 1,5 години. PC охолоджували до КТ. Цю суміш розбавляли за допомогою MeOH+3 краплі ТФК та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 95:5 до 60:40). Фракції, що містять продукти, об'єднували та підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> (0,3 г), потім концентрували. Отриману суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою, потім сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,46 хвил. (методика А); М+Н=387 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 11,66 (s, br, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

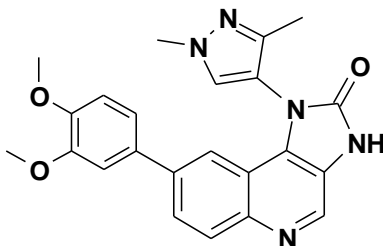
Приклад 110 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он





Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 109, з використанням 2-етоксипіридин-5-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 29 мг, 0,170 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,59 хвил. (методика А); М+Н=401 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 11,67 (s, br, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 4,33 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)).

Приклад 111 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

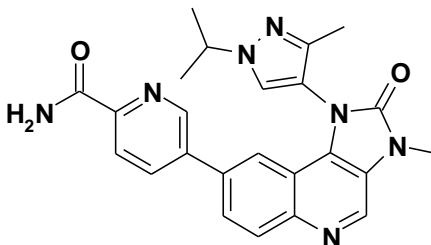


10

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 109, з використанням (3,4-диметоксифеніл)боронової кислоти (Aldrich, Buchs, Switzerland, 31 мг, 0,167 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,57 хвил. (методика А); М+Н=416 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 11,67 (s, br, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

15

Приклад 112 Амід 5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти



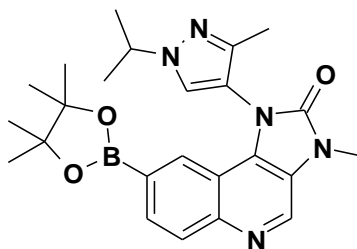
20

Суміш 1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 112.1.1, 34 мг, 0,075 ммоль), амід 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 20 мг, 0,099 ммоль), та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3,5 мг, 0,005 ммоль) в ДМФА (0,9 мл) та 1 М водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,187 мл) перемішували в атмосфері аргону при 105 °C впродовж 2,5 год. РС охолоджували до КТ. суміш розбавляли за допомогою  $\text{MeOH}+3$  краплі ТФК та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФК)/ $\text{CH}_3\text{CN}$  від 97:3 до 55:45). Фракції, що містять продукт, об'єднували та підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  (0,3 г), потім концентрували. Отриманий шар екстрагували за допомогою ДХМ, промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,44 хвил. (методика А); М+Н=442 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,75-8,69 (m, 1H), 8,24-8,19 (m, 1H), 8,18-8,07 (m, 2H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 4,61-4,48 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H)).

25

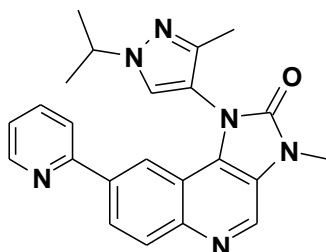
30

Стадія 112.1.1 1-(1-Ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



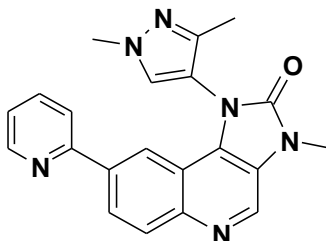
Суміш 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-  
с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 100 мг, 0,250 ммоль), біс(пінаколято)-диборану (Aldrich,  
Buchs, Switzerland, 78 мг, 0,3 ммоль), ацетату калію (74 мг, 0,754 ммоль) та PdCl<sub>2</sub>(dppf) (8 мг,  
0,011 ммоль) в діоксані (1,1 мл) та ДМСО (0,02 мл) перемішували в закритій посудині для  
мікрохвильової печі з продуванням аргонem при 90 °C впродовж 7,5 год. Потім РС розбавляли  
за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином (2×). Органічний шар сушили над  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Залишок розчиняли в ДХМ та очищали за  
допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH від 0 % до 4 %). Фракції, що містять продукт,  
випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.  
(ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,16 хвил. (методика А); М+Н=448 МС-ЕР).

Приклад 113 1-(1-Ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-2-іл-1,3-  
дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



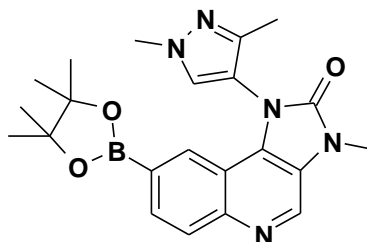
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 112, з використанням 2-  
бромпіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,009 мл, 0,093 ммоль) та отримували шукану сполуку  
у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,49 хвил. (методика А); М+Н=399 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР  
(d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 8,13-8,06  
(m, 2H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,95  
(s, 3H), 1,51 (d, 6H)).

Приклад 114 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-2-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-  
с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 112, з використанням 1-  
(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-  
дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 114.1.1, 34,5 мг, 0,082 ммоль) та 2-бромпіридину  
(Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,011 мл, 0,114 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді  
білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,25 хвил. (методика А); М+Н=371 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО,  
400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,67-8,61 (m, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,17-8,06 (m, 3H), 7,94-7,86 (m, 1H),  
7,67-7,61 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

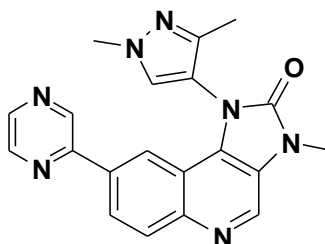
Стадія 114.1.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-  
[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано на стадії 112.1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 200 мг, 0,532 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,00 хвил. (методика А);  $M+H=420$  МС-ЕР).

5

Приклад 115 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-піразин-2-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

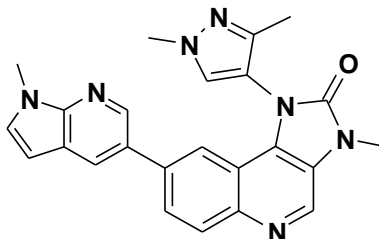


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 112, з використанням 1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 114.1.1, 33,5 мг, 0,080 ммоль) та 2-бромпіразину (Synchem, Huddersfield, UK, 17,2 мг, 0,108 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,34 хвил. (методика А);  $M+H=372$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,62-8,60 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

10

15

Приклад 116 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



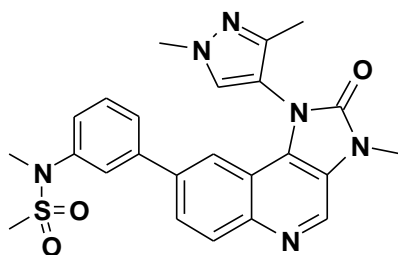
Суміш нової порції 1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 36, 45,4 мг, 0,111 ммоль) з 1,5 мл безводного ДМФА обробляли за допомогою 55 % NaH в маслі (6,0 мг, 0,138 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (0,009 мл, 138 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 год. при КТ. РС розбавляли за допомогою MeOH+3 краплі ТФК та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $H_2O$  (0,1 % ТФК)/ $CH_3CN$  від 95:5 до 60:40). Фракції, що містять продукти, об'єднували та підлужували за допомогою  $NaHCO_3$  (0,3 г), потім концентрували. Отриману суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою, потім сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,62 хвил. (методика А);  $M+H=424$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

20

25

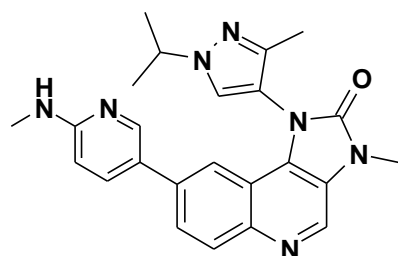
30

Приклад 117 N-{3-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-феніл}-N-метилметансульфонамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 62.1.2, з використанням N-{3-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-феніл}-метансульфонамід (приклад 47) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,59 хвил. (методика А);  $M+H=477$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 118.1 1-(1-Ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метил-амінопіридин-3-іл)-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



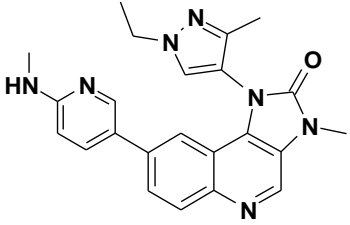
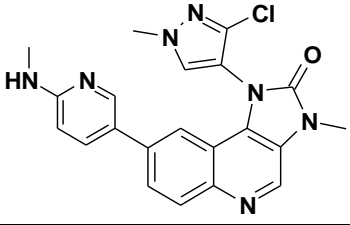
10

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 58,8 мг, 0,147 ммоль) та пінаколінового ефіру 6-(N-вос-метиламіно)піридин-3-боронової кислоти (Alpha Aesar, Heysham, UK, 58,8 мг, 0,176 ммоль) та отримували неочищену шукану сполуку, що містить захисну групу вос, яку обробляли впродовж 25 хвил. при КТ трифтороцтовою кислотою (1,5 мл) та потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та отримували шукану сполуку у вигляді світло-жовтого твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=428$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,23-8,14 (m, 2H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 1H), 6,49-6,42 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 1,95 (d, 3H), 1,51-1,45 (m, 6H)).

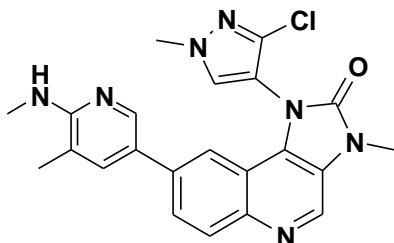
20

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 118, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
118.2	A		1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламіно-піридин-3-іл)-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	400	2,09
118.3	L		N, N-Диметил-2-{3-метил-4-[3-метил-8-(6-метиламінопіридин-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід	471	2,09

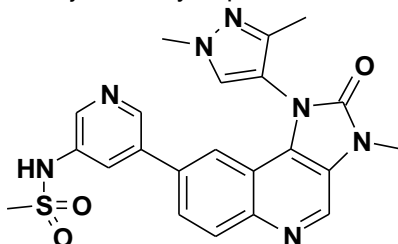
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
118.4	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламіно-піридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	414	2,07
118.5	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламіно-піридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	420	2,18

Приклад 119 1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-метил-6-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт K) та пінаколінового ефіру 6-(N-бос-метиламіно)-5-метилпіридин-3-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 58,8 мг, 0,176 ммоль) та отримували неочищену шукану сполуку, що містить захисну групу бос, яку обробляли впродовж 30 хвил. при  
10 КТ трифтороцтовою кислотою (0,5 мл) та потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,24 хвил. (методика А); M+H=434 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 6,28-6,20 (br, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,11 (s, 3H)).

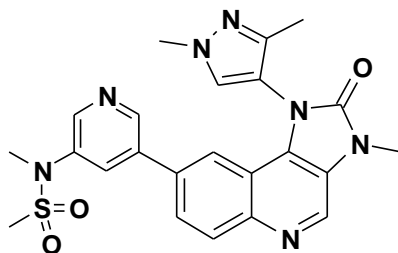
15 Приклад 120 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-метансульфонамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 75.1.3, з використанням 8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 45, 72 мг, 0,187 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,19 хвил. (методика А); M+H=464 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 10,20-10,15 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,43-8,37 (m, 2H), 8,19-8,09 (m, 2H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

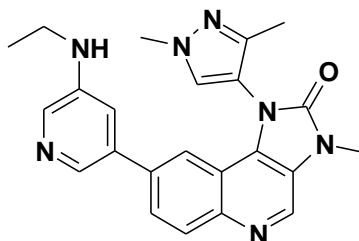
20 Приклад 121 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-N-метилметансульфонамід

25



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 62.1.2, з використанням N-{5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-метансульфонамід (приклад 120) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,28 хвил. (методика А);  $M+H=478$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,64-8,58 (m, 2H), 8,17-8,12 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

Приклад 122 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-етиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

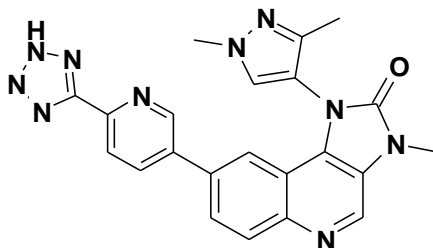


10

Розчин

8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 45, 38 мг, 0,099 ммоль), ацетальдегід (Fluka, Buchs, Switzerland, 4,8 мг, 0,108 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемішували впродовж 1,5 год. при КТ в присутності оцтової кислоти (0,02 мл, 3,54 ммоль). Додавали триацетоксисборогідрид натрію (52,2 мг, 0,246 ммоль) та РС перемішували 1,5 год. при КТ, потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $H_2O$  (0,1 % ТФК)/ $CH_3CN$  від 95:5 до 60:40). Фракції, що містять продукти, об'єднували та підлучували за допомогою  $NaHCO_3$  (0,3 г), потім концентрували, насичували за допомогою  $NaCl$  та екстрагували за допомогою  $EtOAc$  (3×). Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,13 хвил. (методика А);  $M+H=414$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,01 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,21 (t, 3H)).

Приклад 123 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(2H-тетразол-5-іл)-піридин-3-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



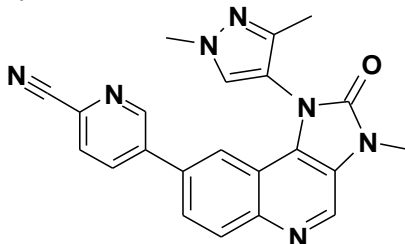
Суміш 5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрилу (стадія 123.1.1, 41,1 мг, 0,104 ммоль), азиду натрію (10 мг, 0,154 ммоль) та хлориду амонію (18 мг, 0,337 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) герметизували та нагрівали при 120 °C впродовж 80 хвил. Реакцію зупиняли водним розчином  $NaHCO_3$  та промивали за допомогою  $EtOAc$  (2×). Значення рН водного шару доводили до 5 за допомогою 1 М водного розчину  $HCl$  та екстрагували дихлорметаном (3×). Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $H_2O$  (0,1 % ТФК)/ $CH_3CN$  від 95:5 до 65:35). Фракції, що містять продукти, об'єднували та ліофілізували та отримували шукану сполуку у вигляді білого ліофілізату солі з ТФК. (ВЕРХ:  $t_R$  2,34 хвил. (методика А);  $M+H=439$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,18 (s, 1H), 8,90-8,85

30

35

(m, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,26-8,15 (m, 4H), 7,75-7,70 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,00 (s, 3H)).

Стадія 123.1.1 5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрил

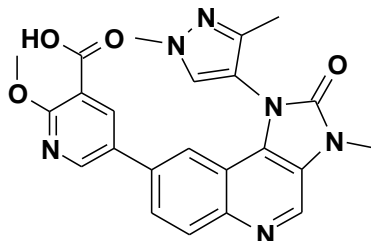


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та пінаколінового ефіру 2-ціанопіридин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,42 хвил. (методика А);  $M+H=396$  МС-ЕР).

10

Приклад 124 5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинамова кислота

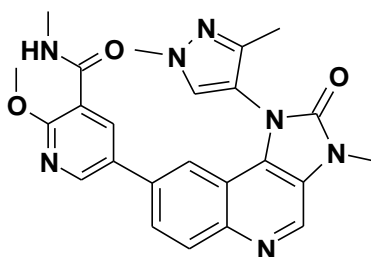


15

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та пінаколінового ефіру 2-метокси-3-(карбметокси)піридин-5-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білого ліофілізату солі з ТФК. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,21 (s, br, 1H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,23-8,16 (m, 3H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

20

Приклад 125.1 5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метокси-N-метилнікотинамід

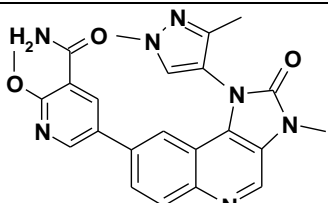


25

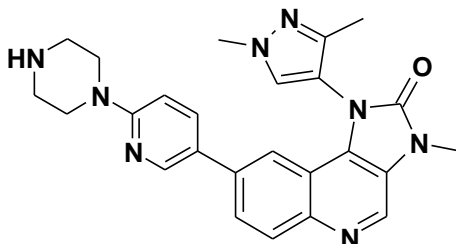
До охолодженої в бані з льодом суспензії солі з ТФК 5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинамової кислоти (приклад 124, 60 мг, 0,089 ммоль) в дихлорметані (1,5 мл), що містить ДМФА (0,005 мл), додавали оксалілхлорид (0,038 мл, 0,449 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при КТ, потім охолоджували в бані з льодом та реакцію зупиняли за допомогою 8 М метиламіну в етанолі (2,5 мл, 20 ммоль). Після перемішування впродовж 5 хвил. реакційну суміш випарювали досуха та залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $H_2O$  (0,1 % ТФК)/ $CH_3CN$  від 95:5 до 65:35). Фракції, що містять продукти, об'єднували, підлужували за допомогою  $NaHCO_3$ , концентрували та утворений осад фільтрували, промивали водою та сушили та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,45 хвил. (методика А);  $M+H=458$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,52-8,46 (m, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 8,19-8,07 (m, 3H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 1,94 (s, 3H)).

35

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 125.1, з використанням аміаку.

Приклад	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
125.2		5-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинамід	444	2,35

Приклад 126 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



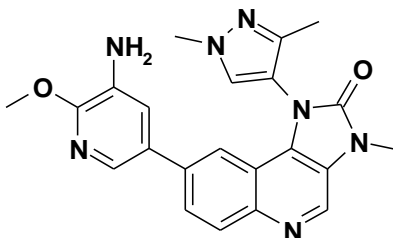
5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 118.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та пінаколінового ефіру 2-(4-вос-піперазин)піридин-5-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,97 хвил. (методика А); М+Н=455 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 4H), 2,86-2,76 (m, 4H), 1,95 (s, 3H)).

10

Приклад 127 8-(5-Аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

15



Розчин 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метокси-5-нітропіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 66, 50 мг, 0,112 ммоль) в 5 мл ТГФ та 5 мл MeOH впродовж 5 год. перемішували при КТ в присутності 10 % паладію на деревному вугіллі при тиску водню, рівному 1,1 бар. Реакційну суміш фільтрували через целіт та каталізатор промивали сумішшю MeOH/ТГФ. Фільтрат випарювали та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФК)/CH<sub>3</sub>CN від 95:5 до 50:50). Фракції, що містять продукти, об'єднували, підлучували за допомогою NaHCO<sub>3</sub>, концентрували та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,29 хвил. (методика А); М+Н=416 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,94 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,11 (s, br, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)).

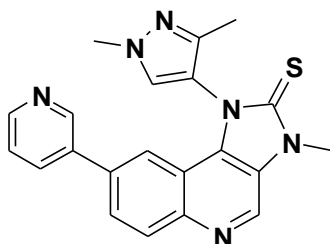
20

25

Приклад 128.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-іон

30



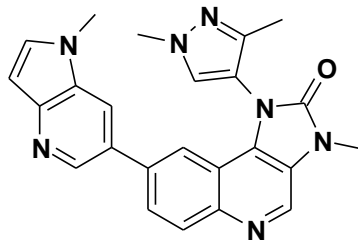


Суміш нової порції 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 10.2, 8 мг, 0,219 ммоль) та реагенту Лавессона (98 мг, 0,242 ммоль) в діоксані (1 мл) впродовж 28 год. при 100 °С перемішували в герметизованій посудині. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок переносили в NMP та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ( $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФК)/ $\text{CH}_3\text{CN}$  від 95:5 до 65:35). Фракції, що містять продукти, об'єднували та підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  (0,3 г), потім концентрували. Отриману суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою, потім сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,32 хвил. (методика А);  $M+H=387$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,21 (s, 1H), 8,72-8,68 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,23-8,16 (m, 2H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 6H), 1,92 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 128.1, з використанням сполуки прикладу 1.8 як вихідну речовину.

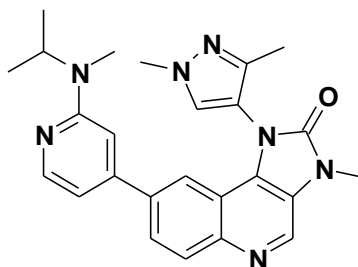
Приклад	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
128.2		8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-іон	446	2,85

Приклад 129 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-1Н-піроло[3,2-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



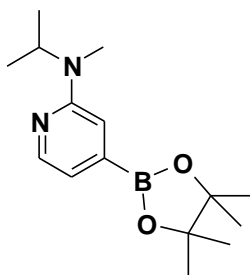
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 116, з використанням 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1Н-піроло[3,2-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 99) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,11 хвил. (методика А);  $M+H=424$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Приклад 130 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[2-(ізопропілметиламіно)-піридин-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



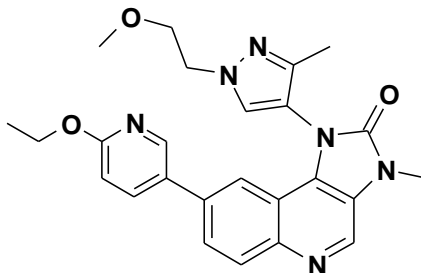
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та ізопропілметил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іл]-аміну (стадія 130.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,24 хвил. (методика А);  $M+H=442$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 3H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 4,90 (hp, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,17-1,11 (m, 6H)).

Стадія 130.1.1 Ізопропілметил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іл]-амін



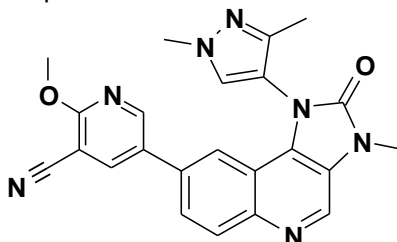
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1-2, з використанням 4-бром-2-хлорпіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland) та N-метилізопропіламіну (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,06 хвил. (методика А);  $M+H=277$  МС-ЕР).

Приклад 131 8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксиетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 104, з використанням 8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-гідроксиетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 103.2) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,70 хвил. (методика А);  $M+H=459$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 4H), 3,71 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)).

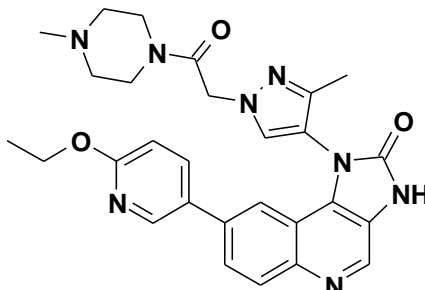
Приклад 132 5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинонітрил



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нікотинітрилу (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

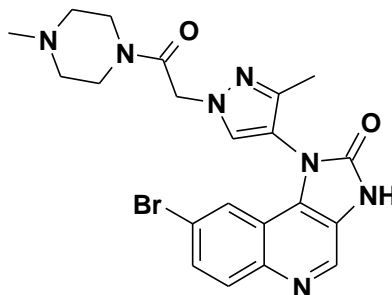
5 (ВЕРХ:  $t_R$  2,60 хвил. (методика А);  $M+H=426$  МС-ЕР).

Приклад 133 8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



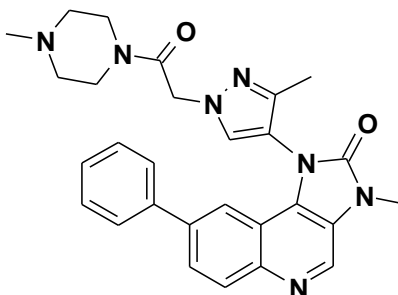
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 133.1.1) та 6-етоксипіридин-3-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,27 хвил. (методика А);  $M+H=527$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 11,69 (s, br, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45-8,42 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 6,81-6,67 (m, 1H), 5,27-5,11 (m, 2H), 4,32 (q, 2H), 3,58-3,38 (m, 4H), 2,38-2,26 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,31 (t, 2H)).

Стадія 133.1. 8-Бром-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Розчин [4-(8-бром-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти (стадія 101.1.2, 178 мг, 0,443 ммоль), ДІПЕА (0,232 мл, 1,33 ммоль), ТРТУ (223 мг, 0,752 ммоль) в ДМА (5 мл) перемішували при КТ впродовж 5 хвилин, потім додавали N-метилпіперазин (0,1 мл, 0,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували 19 год. при КТ та потім додавали N-метилпіперазин (0,1 мл, 0,90 ммоль) та реакційну суміш перемішували 25 год. при КТ. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,98 хвил. (методика А);  $M+H=484$ , 486 МС-ЕР).

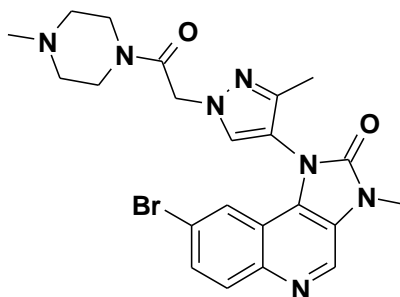
Приклад 134 3-Метил-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}-8-феніл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 134.1.1) та фенілборонової кислоти (Aldrich, Buchs,

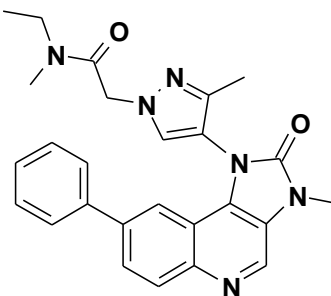
Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,32 хвил. (методика А);  $M+H=496$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 5,28-5,16 (m, 2H), 3,59-3,43 (m, 7H), 2,40-2,29 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,92 (s, 3H)).

5 Стадія 134.1 8-Бром-3-метил-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



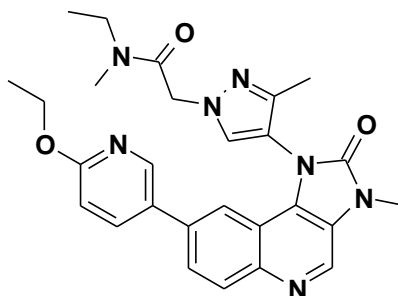
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для проміжного продукту А, з використанням 8-бром-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 133.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,06 хвил. (методика А);  $M+H=498$ , 500 МС-ЕР).

Приклад 135 N-Етил-N-метил-2-[3-метил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-ацетамід



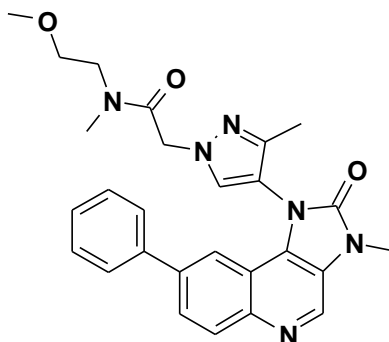
15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 134, з використанням N-етил-N-метиламіну (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,76 хвил. (методика А);  $M+H=455$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 500 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,05 та 2,90 (2xs, 3H), 1,93 та 1,93 (2xs, 3H), 1,20 та 1,08 (2xt, 3H)).

20 Приклад 136 2-{4-[8-(6-Етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N-етил-N-метилацетамід



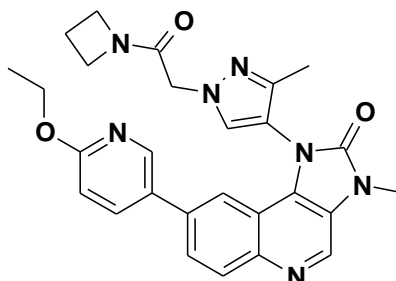
25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 135, з використанням 6-етоксипіридин-3-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,70 хвил. (методика А);  $M+H=500$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 5,24-5,10 (m, 2H), 4,36-4,28 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,46-3,30 (m, 2H), 3,02 та 2,86 (2xs, 3H), 1,92 та 1,91 (2xs, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,18 та 1,03 (2xt, 3H)).

30 Приклад 137 N-(2-Метоксиетил)-N-метил-2-[3-метил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-ацетамід



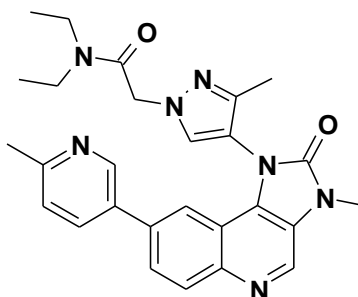
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 134, з використанням N-(2-метоксиетил)-N-метиламіну (ABCR, Karlsruhe, Germany) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,73 хвил. (методика А);  $M+H=485$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 500 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 5,28-5,15 (m, 2H), 3,62-3,44 (m, 7H), 3,33 та 3,26 (2×s, 3H), 3,09 та 2,93 (2×s, 3H), 1,92 та 1,91 (2×s, 3H)).

Приклад 138 1-[1-(2-Азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



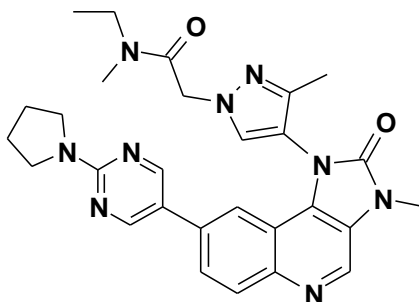
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 134, з використанням азетидину (Fluka, Buchs, Switzerland) та 6-етоксипіридин-3-боронової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,62 хвил. (методика А);  $M+H=498$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 500 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,27-4,15 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)).

Приклад 139 N, N-Діетил-2-{3-метил-4-[3-метил-8-(6-метилпіридин-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 134, з використанням диметиламіну (Fluka, Buchs, Switzerland) та 2-метилпіридин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=484$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 500 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,21-5,09 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,44-3,28 (m, 7H), 1,93 (s, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,05 (t, 3H)).

Приклад 140,1 N-Етил-N-метил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід

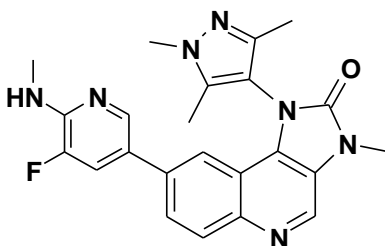


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-[4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-N-етил-N-метилацетаміду (проміжний продукт Р) та пінаколінового ефіру 2-(піролідин-1-іл)піримідин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA, 37 мг, 0,132 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,53 хвил. (методика А);  $M+H=526$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) цис- та транс-амід 8,92 (s, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,53-3,21 (m, 6H), 3,01, 2,83 (2xs, 3H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,94, 1,93 (2xs, 3H), 1,17, 0,99 (2xt, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням пінаколінового ефіру 2-(піролідин-1-іл)піримідин-5-боронової кислоти та зазначеного проміжного продукту.

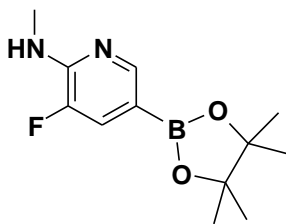
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
140.2	A		1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	441	2,44

Приклад 141.1 8-(5-Фтор-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



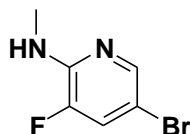
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Н) та [3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламіну (стадія 141.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,15 хвил. (методика А);  $M+H=432$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,88 (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (s, 3H)).

Стадія 141.1.1 [3-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламін



5 Суміш (5-бром-3-фторпіридин-2-іл)-метиламіну (стадія 141.1.2, 1,255 ммоль), біс(пінаколято)-диборану (1,381 ммоль), ацетату калію (3,77 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,063 ммоль) в діоксані (7 мл) перемішували в закритій посудині з продуванням аргонем при 90 °С впродовж 15 год. Потім РС розбавляли толуолом (7 мл), обробляли ультразвуком та фільтрували. Твердий залишок промивали гарячим толуолом та фільтрат випарювали досуха та отримували неочищений шуканий продукт у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,68 хвил. (методика А);  $M+H=253$  МС-ЕР).

Стадія 141.1.2 (5-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-метиламін



10

Суміш 5-бром-2,3-дифторпіридину (Matrix, Columbia, USA, 2,53 ммоль) та 8 М метиламіну в EtOH (Aldrich, Buchs, Switzerland, 2 мл, 16 ммоль) в герметизованій посудині нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 100 °С впродовж 30 хвил. Охолоджену РС розбавляли за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шуканий продукт у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,94 хвил. (методика А);  $M+H=205$ , 207,  $M-H=203$ , 205 МС-ЕР).

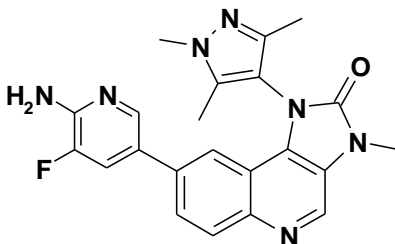
15

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням [3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламіну (стадія 141.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

20

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
141.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-фтор-6-метиламіно-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	418	2,09
141.3	G		8-(5-Фтор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	446	2,25

Приклад 142.1 8-(6-Аміно-5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

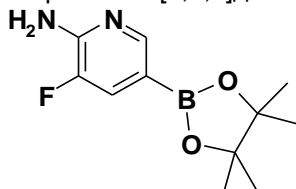


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Н) та 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіну (стадія 142.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

5

(ВЕРХ:  $t_R$  2,07 хвил. (методика А);  $M+H=418$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (s, 3H)).

Стадія 142.1.1 3-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламін



10

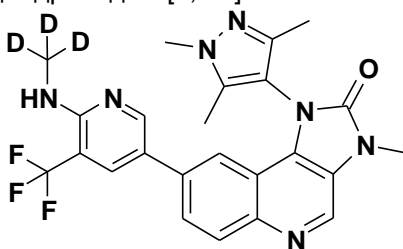
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 141.1.1-2, з використанням 2 М аміаку в ізопропанолі (Aldrich, Buchs, Switzerland) та з нагріванням при 195 °С. (нестабільний за умов проведення ВЕРХ (методика А);  $M+H=239$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіну (стадія 142.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

15

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
142.2	A		8-(6-Аміно-5-фторпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	404	2,02
142.3	G		8-(6-Аміно-5-фторпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	432	2,17

Приклад 143 3-Метил-8-(6-тридейтерометиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



20

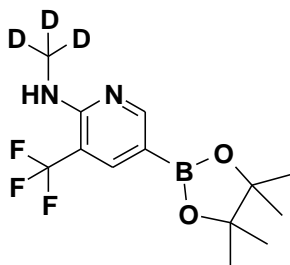
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Н, 0,104 ммоль) та тридейтерометил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3-трифтор-метилпіридин-2-іл]-аміну (стадія 143.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,53 хвил. (методика А);  $M+H=485$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,94 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,74 (s, br, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (s, 3H)).

25

Стадія 143.1.1 Тридейтерометил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-3-трифторметилпіридин-2-іл]-амін

30

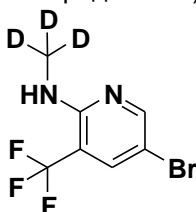




Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-3-трифторметилпіридин-2-іл)-тридейтерометиламіну (стадія 143.1.2, 0,833 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ (методика А); М+Н=306 МС-ЕР).

5

Стадія 143.1.2 (5-Бром-3-трифторметилпіридин-2-іл)-тридейтерометиламін.

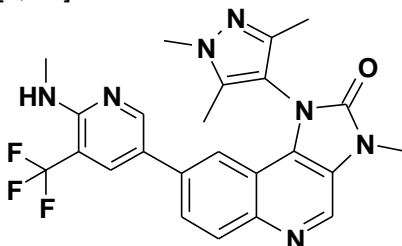


До розчину 5-бром-3-трифторметилпіридин-2-іламіну (стадія 25.1.2, 1,66 ммоль) в ДМФА при охолодженні в бані з льодом додавали 55 % гідрід натрію в маслі (1,66 ммоль). РС перемішували впродовж 30 хвил. при 0 °С Потім додавали d<sub>3</sub>-йодметан (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,66 ммоль) та РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ та утворену суспензію обробляли ультразвуком впродовж 30 хвил. при КТ. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (3×), сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> від 1:1 до 1:8) та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 3,30 хвил. (методика А); М+Н=258, 260 МС-ЕР).

10

15

Приклад 144.1 3-Метил-8-(6-метиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



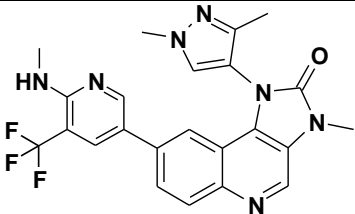
20

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 143, з використанням йодметану як заміни для d<sub>3</sub>-йодметану та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої плівки. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,53 хвил. (методика А); М+Н=482 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,94 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,77 (q, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,89 (s, 3H)).

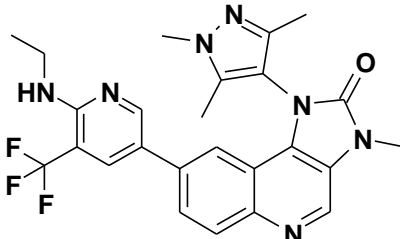
25

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 144.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

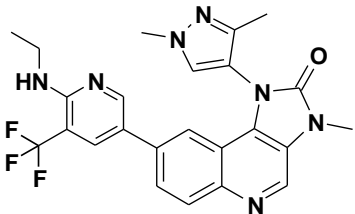
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
144.2	G		1-(1-Ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	496	2,73

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
144.3	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	468	2,47

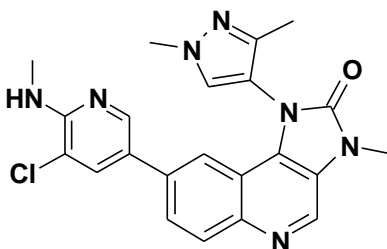
Приклад 145.1 8-(6-Етиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



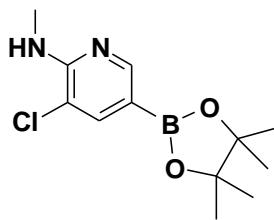
- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 143, з використанням йодетану як заміни для d<sub>3</sub>-йодметану та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,74 хвил. (методика А); М+Н=496 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,94 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (qt, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)).
- 10 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 145.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
145.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	482	2,70

- 15 Приклад 146.1 8-(5-Хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- 20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 0,107 ммоль) та [3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламіну (стадія 146.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,53 хвил. (методика А); М+Н=485 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,89 (d, 3H), 1,95 (s, 3H)).
- 25 Стадія 146.1.1 [3-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламін

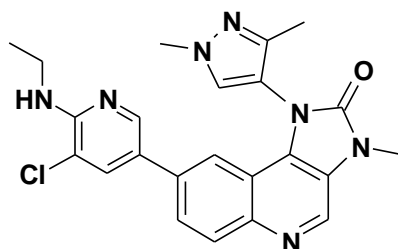


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 141.1-2, з використанням 5-бром-2,3-дихлорпіридину (Asymchem Laboratories, Morrisville, NC, USA) з нагріванням при 150 °С як заміни для 5-бром-2,3-дифторпіридину та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,62 хвил. (методика А); М+Н=269 МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням [3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламіну та зазначеного проміжного продукту.

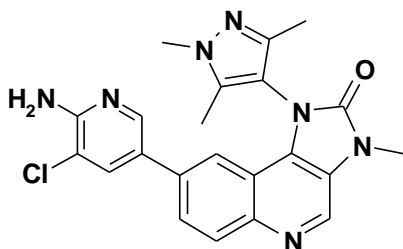
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
146.2	F		8-(5-Хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	448	2,30
146.3	G		8-(5-Хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	462	2,40
146.4	H		8-(5-Хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	448	2,27
146.5	C		8-(5-Хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	434	2,39
146.6	Q		8-(5-Хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	435	2,35

Приклад 147 8-(5-Хлор-6-етиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



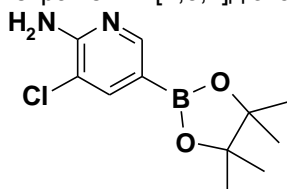
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 146.1, з використанням 2 М етиламіну в MeOH (Aldrich, Buchs, Switzerland) як заміни для метиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,35 хвил. (методика А); М+Н=448 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (qt, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,15 (t, 3H)).

Приклад 148 8-(6-Аміно-5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Н, 0,075 ммоль) та 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іламіну (стадія 148.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,53 хвил. (методика А); М+Н=485 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,94 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,74 (s, br, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (s, 3H)).

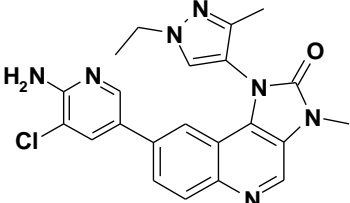
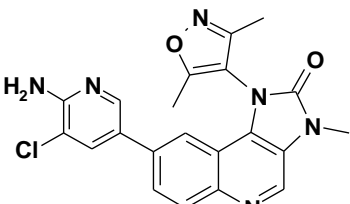
Стадія 148.1.1 3-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іламін



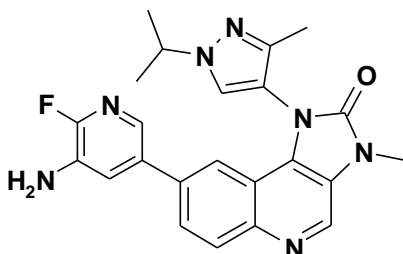
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 2-аміно-5-бром-3-хлорпіридину (Beta Pharma, New Haven, CT, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного липкої чорної твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,44 хвил. (методика А); М+Н=255 МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-2-іламіну та зазначеного проміжного продукту.

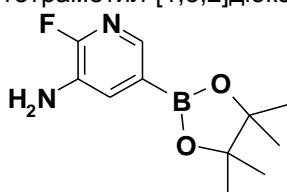
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
148.2	А		8-(6-Аміно-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	420	2,14

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
148.3	F		8-(6-Аміно-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	434	2,21
148.4	Q		8-(6-Аміно-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	421	2,24

Приклад 149 8-(5-Аміно-6-фторпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

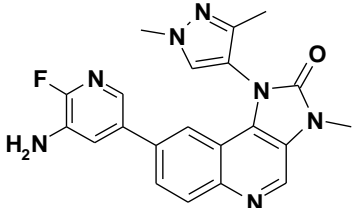
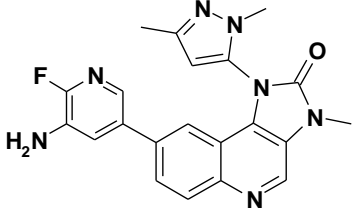


- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 0,098 ммоль) та 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламіну (стадія 149.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,53 хвил. (методика А); M+H=485 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 5,57 (s, br, 2H), 4,54 (hp, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,44 (d, 6H)).
- 10 Стадія 149.1.1 2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламін

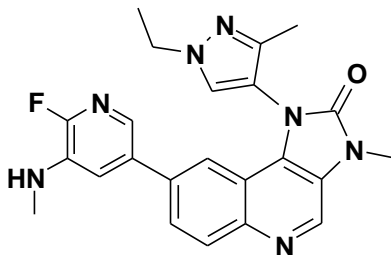


- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 3-аміно-5-бром-2-фторпіридину (Matrix Scientific, Columbia, SC, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної липкої чорної твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ (методика А); M+H=239 МС-ЕР).

- 20 Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламіну та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
149.2	A		8-(5-Аміно-6-фторпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	404	2,27
149.3	C		8-(5-Аміно-6-фторпіридин-3-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	404	2,21

Приклад 150.1 1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-фтор-5-метиламіно-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



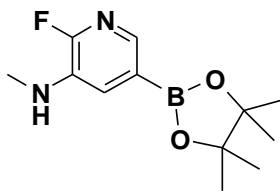
5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F, 0,078 ммоль) та [2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метиламіну (стадія 150.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,53 хвил. (методика А); M+H=485 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,08 (q, br, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,37 (t, 3H)).

10

Стадія 150.1.1 [2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метиламін

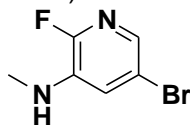
15



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-фтор-3-метиламінопіридину (стадія 150.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,70 хвил. (методика А); M+H=239 МС-ЕР).

20

Стадія 150.1.2 (5-Бром-2-фторпіридин-3-іл)-метиламін

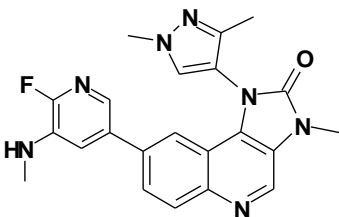


Суміш 3-аміно-5-бром-2-фторпіридину (Matrix Scientific, Columbia, SC, USA, 1,571 ммоль) в ДМФА (3 мл) та 55 % NaH в маслі (1,571 ммоль) перемішували впродовж 15 хвил. при КТ. Додавали йодметан (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,571 ммоль) та РС перемішували впродовж 13 год. при КТ. РС розбавляли за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином (4×), сушили

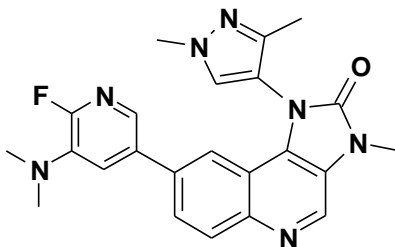
25

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/ $\text{EtOAc}$  від 0 % до 40 %). Фракцію, що містить продукт, який елюється першим, випарювали та отримували (5-бром-2-фторпіридин-3-іл)-диметиламін у вигляді оранжевого масла (ВЕРХ:  $t_R$  3.15 хвил. (методика А);  $M+H=219$ , 221 МС-ЕР) та фракцію, що містить продукт, який елюється другим, випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді червоної твердої речовини (ВЕРХ:  $t_R$  2,90 хвил. (методика А);  $M+H=205$ , 207 МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням [2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метиламіну та зазначеного проміжного продукту.

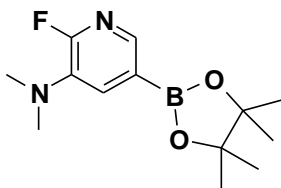
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
150.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-фтор-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	418	2,45

Приклад 151 8-(5-Диметиламіно-6-фторпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



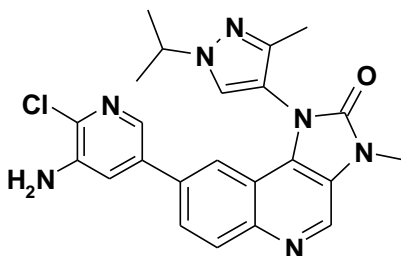
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 0,098 ммоль) та [2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-диметиламіну (стадія 151.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,59 хвил. (методика А);  $M+H=432$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 1,96 (s, 3H)).

Стадія 151.1.1 [2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-диметиламін



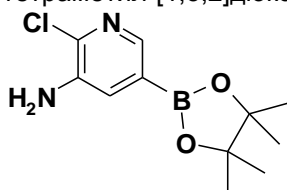
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-фтор-3-диметиламінопіридину (стадія 150.1.2, побічний продукт) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,77 хвил. (методика А);  $M+H=267$  МС-ЕР).

Приклад 152.1 8-(5-Аміно-6-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



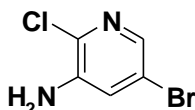
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 0,098 ммоль) та 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламіну (стадія 152.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,55 хвил. (методика А);  $M+H=448$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,68 (s, br, 2H), 4,55 (hp, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,44 (d, 6H)).

Стадія 152.1.1 2-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламін



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-хлорпіридин-3-іламіну (стадія 152.1.2, 2,6 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної чорної твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,57 хвил. (методика А);  $M+H=255$  МС-ЕР).

Стадія 152.1.2 5-Бром-2-хлорпіридин-3-іламін

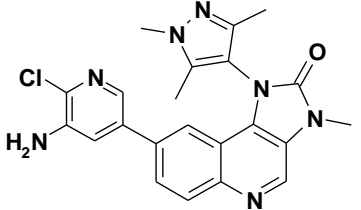


Суспензію 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (Combi-Blocks, San Diego, USA, 41,3 ммоль) в концентрованій HCl (45 мл) охолоджували в бані з льодом. Впродовж 1,5 год. порціями додавали дигідрат  $SnCl_2$  (124 ммоль). РС перемішували впродовж 24 год. при КТ, потім виливали на лід та підлучували 6 М водним розчином NaOH (125 мл). Отриману суспензію фільтрували та тверду речовину переносили у водний розчин  $NaHCO_3$ , обробляли ультразвуком та фільтрували. Тверду речовину розчиняли в EtOAc та воді та водний шар відділяли та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,52 хвил. (методика А);  $M+H=207$  (характеристики BrCl) МС-ЕР).

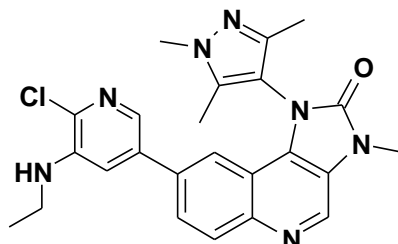
Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іламіну та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
152.2	A		8-(5-Аміно-6-хлорпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	420	2,36



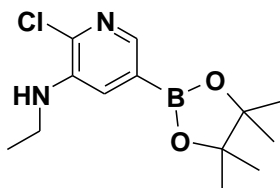
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
152.3	H		8-(5-Аміно-6-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	434	2,43

Приклад 153.1 8-(6-Хлор-5-етиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



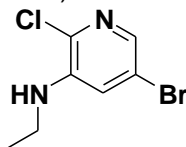
- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт H, 0,101 ммоль) та [2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-етиламіну (стадія 153.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,74 хвил. (методика А); М+Н=462 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,72 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (qt, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,22 (t, 3H)).

10 Стадія 153.1.1 [2-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-етиламін



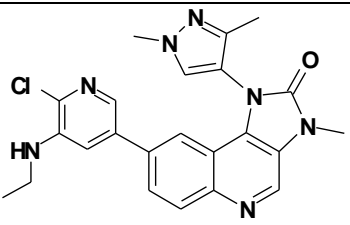
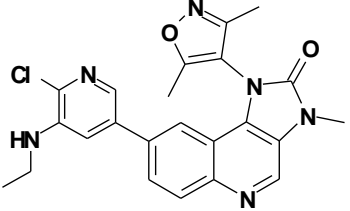
- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-2-хлорпіридин-3-іл)-етиламіну (стадія 153.1.2, 3,71 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,17 хвил. (методика А); М+Н=283 МС-ЕР).

Стадія 153.1.2 (5-Бром-2-хлорпіридин-3-іл)-етиламін

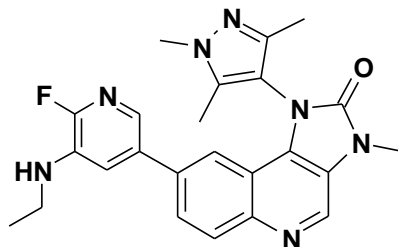


- 20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 87.1.2., з використанням 3-аміно-5-бром-2-хлорпіридину (стадія 152.1.2, 4,34 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 3,38 хвил. (методика А); М+Н=235 (характеристики BrCl) МС-ЕР).

- 25 Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-етиламіну та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
153.2	A		8-(6-Хлор-5-етиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	448	2,69
153.3	Q		8-(6-Хлор-5-етиламінопіридин-3-іл)-1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	448	2,88

Приклад 154.1 8-(5-Етиламіно-6-фторпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

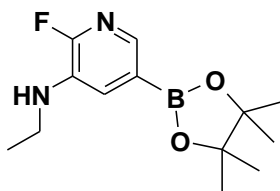


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт Н, 0,104 ммоль) та етил-[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 154.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,63 хвил. (методика А); М+Н=446 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,96 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,20 (qt, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,23 (t, 3H)).

10

Стадія 154.1.1 Етил-[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін

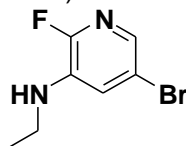


15

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-2-фторпіридин-3-іл)-етиламіну (стадія 154.1.2, 2,283 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,92 хвил. (методика А); М+Н=267 МС-ЕР).

20

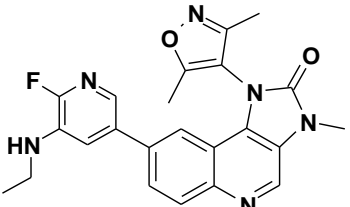
Стадія 154.1.2 (5-Бром-2-фторпіридин-3-іл)-етиламін



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 87.1.2., з використанням 3-аміно-5-бром-2-фторпіридину (Matrix Scientific, Columbia, SC, USA, 3,14 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді зеленуватої твердої речовини (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 3,20 хвил. (методика А); М+Н=219, 221 МС-ЕР).

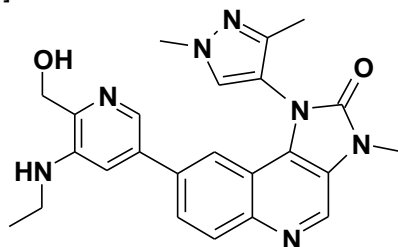
25

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням етил-[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
154.2	Q		1-(3,5-Диметил-ізоксазол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-фторпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	433	2,76

5

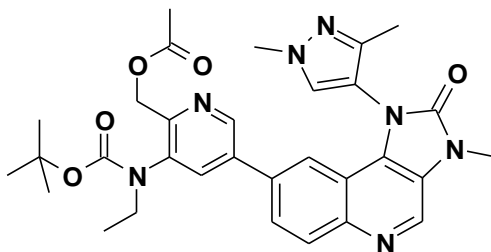
Приклад 155.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Розчин 3-(трет-бутоксикарбонілетиламіно)-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 155.1.1, 0,041 ммоль) в діоксані (0,33 мл) обробляли 1 М водним розчином LiOH (0,082 мл) впродовж 1,5 години при КТ, потім додавали 1 М водний розчин LiOH (0,082 мл) та РС перемішували впродовж 2 годин при КТ. РС розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Чисту фракцію підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub>, концентрували та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді плівки. (ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А); М+Н=444 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,49 (t, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (qt, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,25 (t, 3H)).

20

Стадія 155.1.1 3-(Трет-бутоксикарбонілетиламіно)-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти

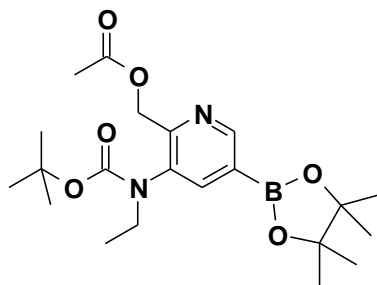


25

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 0,109 ммоль) та 3-(трет-бутоксикарбонілетиламіно)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 155.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,88 хвил. (методика А); М+Н=586 МС-ЕР).

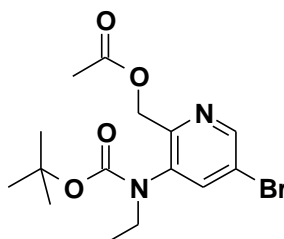
30

Стадія 155.1.2 3-(Трет-бутоксикарбонілетиламіно)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти



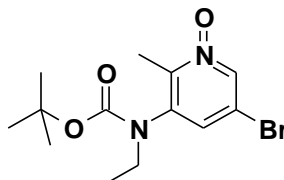
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-3-(трет-бутоксикарбонілетиламіно)-піридин-2-іл-метилового ефіру оцтової кислоти (стадія 155.1.3, 0,968 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  3,09 хвил. (методика А);  $M+H=421$  МС-ЕР).

Стадія 155.1.3 5-Бром-3-(трет-бутоксикарбонілетиламіно)-піридин-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти



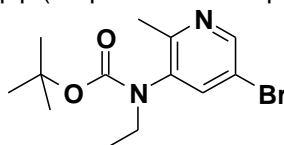
Трет-бутиловий ефір (5-бром-2-метил-1-оксипіридин-3-іл)-етилкарбамінової кислоти (стадія 155.1.4, 1,467 ммоль) в оцтовому ангідриді (1,5 мл) перемішували в атмосфері  $Ag$  впродовж 35 хвил. при  $120^\circ C$ . Реакцію зупиняли за допомогою EtOH та перемішували, потім розбавляли водою, нейтралізували насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/EtOAc від 0 % до 30 %) та після випарювання фракцій, що містять шукану сполуку, отримували масло (ВЕРХ:  $t_R$  3,51 хвил. (методика А);  $M+H=373$ , 375 МС-ЕР).

Стадія 155.1.4 Трет-бутиловий ефір (5-бром-2-метил-1-оксипіридин-3-іл)-етилкарбамінової кислоти



Суміш трет-бутилового ефіру (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-етилкарбамінової кислоти (стадія 155.1.5, 1,508 ммоль) в дихлорметані (13 мл) та 65 % м-хлорпербензойної кислоти (3,02 ммоль) перемішували впродовж 4 год. при КТ. РС розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином  $Na_2CO_3$ , насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (4×) та сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ:  $t_R$  3,02 хвил. (методика А);  $M+H=331$ , 333 МС-ЕР).

Стадія 155.1.5 Трет-бутиловий ефір (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-етилкарбамінової кислоти

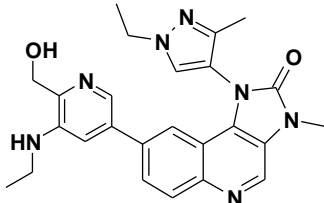
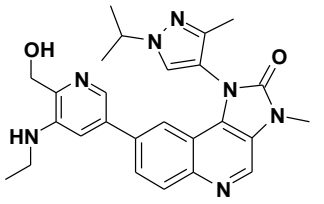
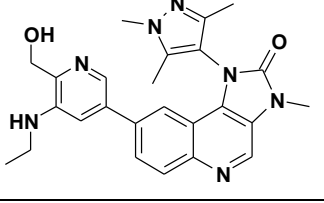


Суміш (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-етиламіну (стадія 87.1.2, 1,634 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонату (Fluka, Buchs, Switzerland, 1,961 ммоль) в ТГФ (1,6 мл) перемішували впродовж 1 години при КТ та впродовж 3 год. при  $65^\circ C$ . Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (Fluka, Buchs, Switzerland, 1,961 ммоль) та для закінчення реакції додатково перемішували впродовж 22 год. при  $65^\circ C$ . РС розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$ , сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії

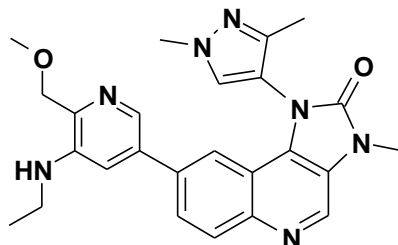
(гептан/EtOAc від 0 % до 30 %) та після випарювання фракцій, що містять шукану сполуку, отримували масло (ВЕРХ:  $t_R$  3,41 хвил. (методика А);  $M+H=315, 317$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 155.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

5

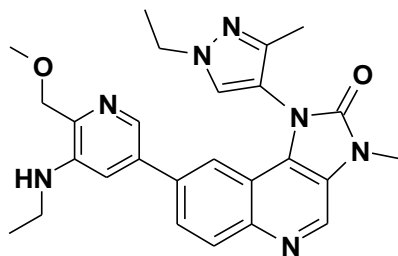
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
155.2	F		8-(5-Етиламіно-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,15
155.3	G		8-(5-Етиламіно-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	472	2,21
155.4	H		8-(5-Етиламіно-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,16

Приклад 156 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



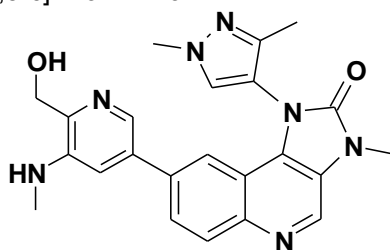
- 10 Розчин 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 155.1, 0,086 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) обробляли за допомогою 55 % NaH в маслі (0,086 ммоль) та РС перемішували впродовж 10 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (0,086 ммоль) та РС перемішували впродовж 2 годин при КТ. Реакцію зупиняли водою, розбавляли за допомогою ДМФА, фільтрували та очищали за
- 15 допомогою препаративної ВЕРХ. Чисті фракції підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , концентрували та екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×) та EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді плівки. (ВЕРХ:  $t_R$  2,24 хвил. (методика А);  $M+H=458$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (qt, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,23 (t, 3H)).
- 20

Приклад 157 8-(5-Етиламіно-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



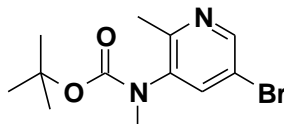
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 156.1, з використанням 8-(5-етиламіно-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 155.2) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,29 хвил. (методика А);  $M+H=472$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 1,22 (t, 3H)).

Приклад 158.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



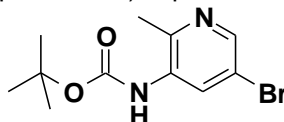
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 155.1, з використанням трет-бутилового ефіру (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-метилкарбамінової кислоти (стадія 158.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,02 хвил. (методика А);  $M+H=430$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,67 (q, br, 1H), 5,22 (br, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 158.1.1 Трет-бутиловий ефір (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-метилкарбамінової кислоти



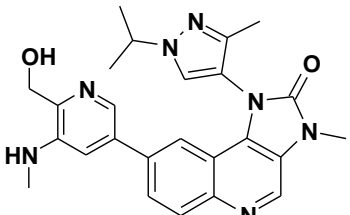
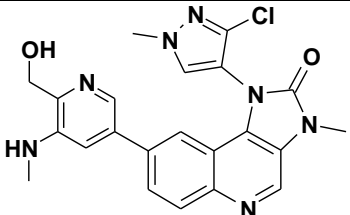
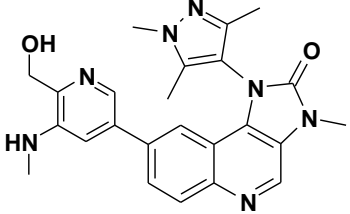
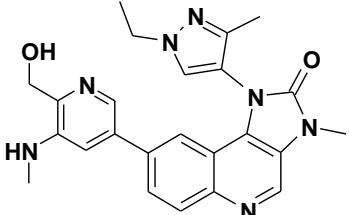
Розчин трет-бутилового ефіру (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-карбамінової кислоти (стадія 158.1.2, 4,53 ммоль) в ДМФА (20 мл) охолоджували в бані з льодом та додавали 55 % NaH в маслі (5,89 ммоль). РС перемішували впродовж 25 хвил. при 0 °C Потім додавали йодметан (5,22 ммоль). РС перемішували впродовж 2 годин при КТ, потім реакцію зупиняли водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою (3×), сольовим розчином (3×), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (ВЕРХ:  $t_R$  3,20 хвил. (методика А);  $M+H=301$ , 303 МС-ЕР).

Стадія 158.1.2 (5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

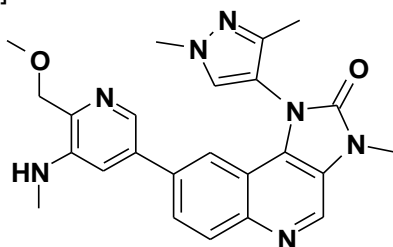


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 155.1.5, з використанням 5-бром-2-метилпіридин-3-іламіну (стадія 75.1.4, 7,86 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ:  $t_R$  2,88 хвил. (методика А);  $M+H=287$ , 289 МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 158.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
158.2	G		8-(6-Гідроксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,12
158.3	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	450	2,20
158.4	H		8-(6-Гідроксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	444	2,07
158.5	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	444	2,07

Приклад 159 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

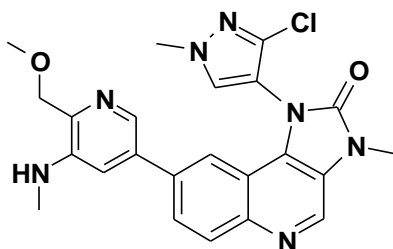


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 156.1, з використанням 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 158.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,15 хвил. (методика А); М+Н=444 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,57 (q, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,82 (d, 3H), 1,97 (s, 3H)).

10

Приклад 160.1 1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

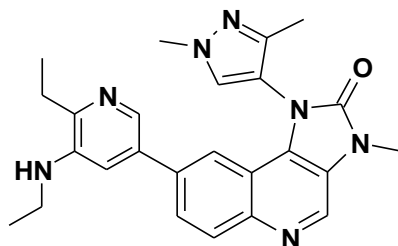


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 156.1, з використанням 1-(3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 158.3) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,32 хвил. (методика А);  $M+H=464$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,60 (q, br, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,83 (d, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 156.1, з використанням сполуку зазначеного прикладу як проміжного продукту.

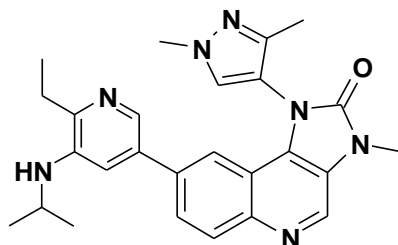
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
160.2	158.5		1-(1-Етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметил-5-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,19

Приклад 161 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-етиламіно-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 87.1, з використанням діетилметилмалонату (Fluka, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,26 хвил. (методика А);  $M+H=442$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 5,29 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,18 (qt, 2H), 2,67 (q, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,20 (t, 3H)).

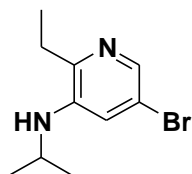
Приклад 162 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-ізопропіламіно-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 161, з використанням (5-бром-2-етилпіридин-3-іл)-ізопропіламіну (стадія 162.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,34 хвил. (методика А);  $M+H=456$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,67 (q, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,19 (t, 3H)).

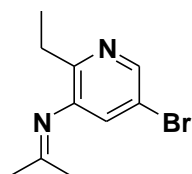
Стадія 162.1.1 (5-Бром-2-етилпіридин-3-іл)-ізопропіламін





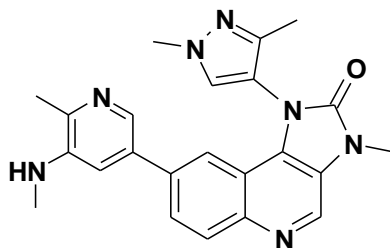
До розчину (5-бром-2-етилпіридин-3-іл)-ізопропіліденаміну (стадія 162.1.2, 1,17 ммоль) в дихлорметані (25 мл) додавали АсОН (0,25 мл) та триацетоксиборогідрид натрію (3,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год. при КТ. Реакцію зупиняли водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та елюювали ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  від 0 % до 3 %). Фракції, що містять продукт, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять чистий продукт, підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , концентрували та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3×). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді масла (ВЕРХ:  $t_R$  2,40 хвил. (методика А);  $M+H=243$ , 245 МС-ЕР).

Стадія 162.1.2 (5-Бром-2-етилпіридин-3-іл)-ізопропіліденамін



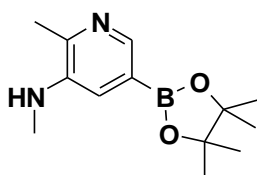
До розчину 5-бром-2-етилпіридин-3-іламіну (1,492 ммоль), синтезованого аналогічно тому, як описано для 5-бром-2-метилпіридин-3-іламіну (стадія 75.1.4), з використанням діетилметилмалонату (ВЕРХ:  $t_R$  1,71 хвил. (методика А);  $M+H=201$ , 203 МС-ЕР) в хлороформі (0,75 мл) та 2-метоксипропену (Aldrich, Buchs, Switzerland, 7,46 ммоль) додавали триетиламін (1,492 ммоль) та піридиній-пара-толуолсульфонат (0,149 ммоль). РС перемішували впродовж 17 год. при 100 °С, потім реакцію зупиняли водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла ( $M+H=241$ , 243 МС-ЕР).

Приклад 163 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метил-5-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



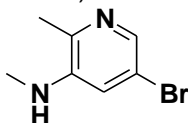
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та метил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 163.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А);  $M+H=414$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 5,51 (q, br, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 163.1.1 Метил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін



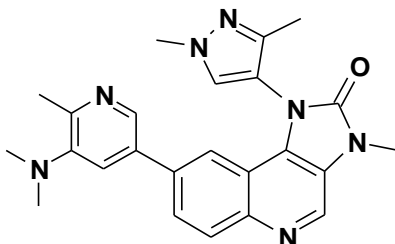
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-метиламіну (стадія 163.1.2, 1,194 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,64 хвил. (методика А);  $M+N=249$  МС-ЕР).

5 Стадія 163.1.2 (5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)-метиламін



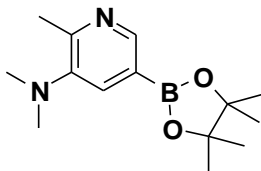
До розчину 5-бром-2-метилпіридин-3-іламіну (стадія 75.1.4, 3,81 ммоль) в ТГФ (25 мл) при охолодженні в бані з льодом додавали 1 М біс(триметилсиліл)амід в ТГФ (4,38 ммоль). РС перемішували впродовж 1 години при КТ, потім додавали йодметан (4,38 ммоль). РС перемішували впродовж 1 години при КТ. РС охолоджували в бані з льодом та додавали 1 М біс(триметилсиліл)амід в ТГФ (1,9 ммоль). РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (1,9 ммоль). РС перемішували впродовж 1 години при КТ, потім розбавляли за допомогою EtOAc та промивали водним розчином  $Na_2CO_3$ , сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок переносили в MeOH та розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ. Чисті фракції, що елюються спочатку, які містять продукт, підлужували за допомогою  $NaHCO_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані фракції промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла (ВЕРХ:  $t_R$  1,88 хвил. (методика А);  $M+N=201$ , 203 МС-ЕР). Чисті фракції, що елюються потім, які містили побічний продукт, (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-диметиламін, підлужували за допомогою  $NaHCO_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані фракції промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла (ВЕРХ:  $t_R$  2,01 хвил. (методика А);  $M+N=215$ , 217 МС-ЕР).

25 Приклад 164 8-(5-Диметиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



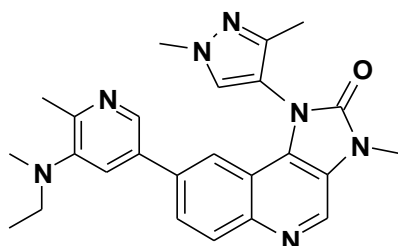
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та диметил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 164.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,15 хвил. (методика А);  $M+N=428$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

35 Стадія 164.1.1 Диметил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін



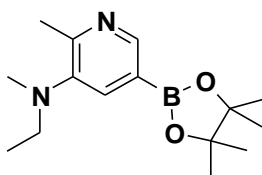
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-диметиламіну (стадія 163.1.2, 1,255 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,93 хвил. (методика А);  $M+N=263$  МС-ЕР).

40 Приклад 165 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(етилметиламіно)-6-метилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



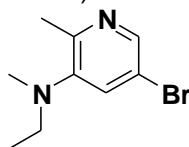
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та етилметил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 165.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,26 хвил. (методика А);  $M+H=442$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,95 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,97 (q, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,09 (t, 3H)).

Стадія 165.1.1 Етилметил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін



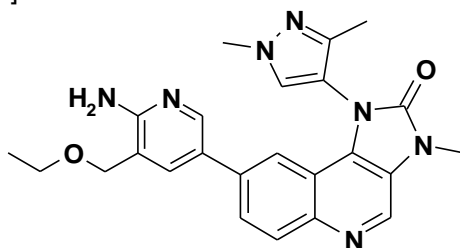
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-етилметиламіну (стадія 165.1.2, 0,646 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,12 хвил. (методика А);  $M+H=277$  МС-ЕР).

Стадія 165.1.2 (5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)-етилметиламін



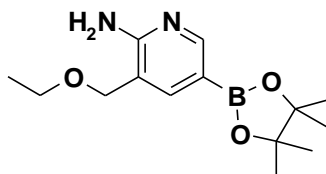
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 163.1.2, з використанням (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-етилметиламіну (стадія 87.1.2, 0,677 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла (ВЕРХ:  $t_R$  2,22 хвил. (методика А);  $M+H=229, 231$  МС-ЕР).

Приклад 166.1 8-(6-Аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-етоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіну (стадія 166.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,17 хвил. (методика А);  $M+H=444$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,02 (s, br, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,51 (q, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,18 (t, 3H)).

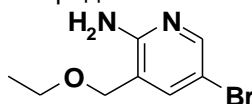
Стадія 166.1.1 3-Етоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламін



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-3-етоксиметилпіридин-2-іламіну (стадія 166.1.2, 1,082 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,72 хвил. (методика А);  $M+H=279$  МС-ЕР).

5

Стадія 166.1.2 5-Бром-3-етоксиметилпіридин-2-іламін



Розчин гідроброміду (2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)-метанолу (Apollo, Cheshire, UK, 3,52 ммоль) в ДМФА (15 мл) при охолодженні в бані з льодом обробляли за допомогою 55 % NaH в маслі (7,4 ммоль) та РС перемішували впродовж 5 хвил. при 0 °C та впродовж 30 хвил. при КТ, потім додавали йодетан (3,87 ммоль) та РС перемішували впродовж 1 години 15 хвил. при КТ. Реакцію зупиняли водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином (2×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМФА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, підлучували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , концентрували та екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді світло-жовтого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,07 хвил. (методика А);  $M+H=231, 233$  МС-ЕР).

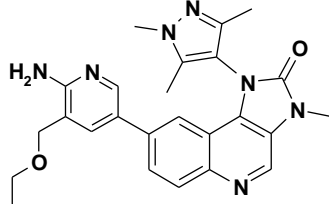
10

15

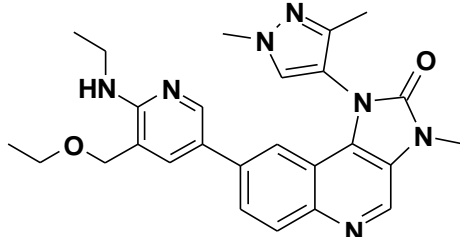
20

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-етоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіну (стадія 166.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
166.2	F		8-(6-Аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,22
166.3	G		8-(6-Аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	472	2,29
166.4	K		8-(6-Аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	464	2,33

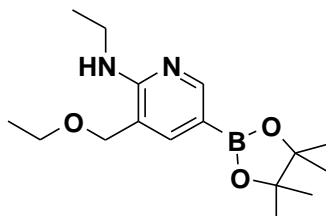
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
166.5	H		8-(6-Аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,21

Приклад 167 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етоксиметил-6-етиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



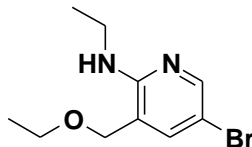
5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та [3-етоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-етиламіну (стадія 167.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,30 хвил. (методика А); M+H=472 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 6,07 (t, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,51 (q, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,15 (t, 3H)).

Стадія 167.1.1 [3-Етоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-етиламін



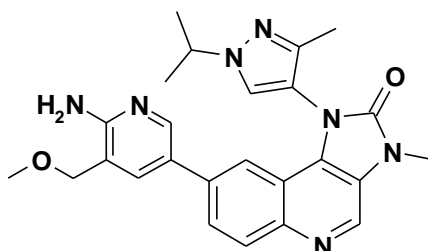
15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-3-етоксиметилпіридин-2-іл)-етиламіну (стадія 167.1.2, 0,99 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,98 хвил. (методика А); M+H=307 МС-ЕР).

20 Стадія 167.1.2 (5-Бром-3-етоксиметилпіридин-2-іл)-етиламін



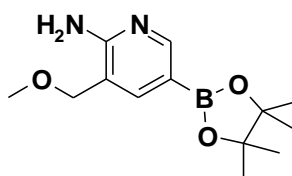
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 87.1.2, з використанням 5-бром-3-етоксиметилпіридин-2-іламіну (стадія 166.1.2, 1,082 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтого масла. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,30 хвил. (методика А); M+H=259, 261 МС-ЕР).

25 Приклад 168.1 8-(6-Аміно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G) та 3-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіну (стадія 168.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,19 хвил. (методика А);  $M+H=458$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 5,99 (s, br, 2H), 4,54 (hp, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,47 (d, 6H)).

Стадія 168.1.1 3-Метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламін

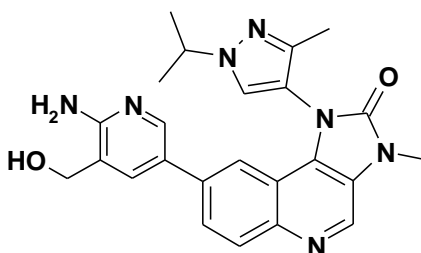


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 166.1.1-2, з використанням йодметану як заміни для йодетану та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної чорної м'якої твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,47 хвил. (методика А);  $M+H=265$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 3-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іламіну (стадія 168.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

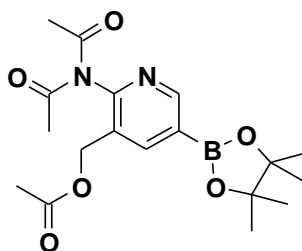
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
168.2	F		8-(6-Аміно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	444	2,12
168.3	K		8-(6-Аміно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	472	2,29

Приклад 169.1 8-(6-Аміно-5-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



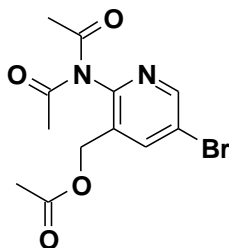
Суміш 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 0,098 ммоль), неочищеного 2-діацетиламіно-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 169.1.1, 0,92 мг) та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,0057 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) та 1 М водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,245 мл) перемішували в атмосфері аргону при 105 °C впродовж 1 год. Потім РС охолоджували до КТ та додавали 2 М водний розчин  $\text{LiOH}$  (0,245 мл). РС перемішували впродовж 1 години 15 хвил. при КТ, потім реакцію зупиняли 2 М водним розчином  $\text{HCl}$  (0,245 мл), розбавляли за допомогою  $\text{MeOH}$  та відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,04 хвил. (методика А);  $M+H=444$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 5,95 (s, br, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,55 (hp, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,47 (d, 6H)).

Стадія 169.1.1 2-Діацетиламіно-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-ілметиловий ефір оцтової кислоти



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 2-діацетиламіно-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 169.1.2, 1,762 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,05 хвил. (методика А);  $M+H=377$  МС-ЕР).

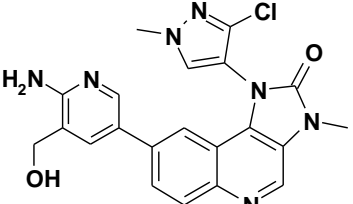
Стадія 169.1.2 2-Діацетиламіно-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-ілметиловий ефір оцтової кислоти



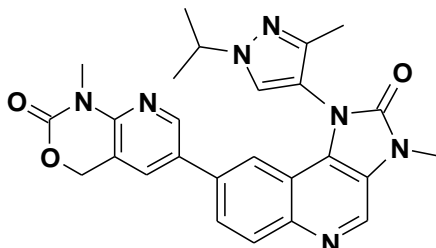
До суспензії 2-аміно-5-бром-3-гідроксиметилпіридингідроброміду (Apollo, Cheshire, UK, 1,761 ммоль) в дихлорметані (9 мл) додавали триетиламін (7,92 ммоль) та потім ацетилхлорид (5,81 ммоль). РС перемішували впродовж 1,5 години при КТ, потім розбавляли дихлорметаном, промивали сольовим розчином (2×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,69 хвил. (методика А);  $M+H=329, 331$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 169.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
169.2	H		8-(6-Аміно-5-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	430	1,98

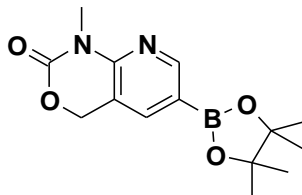
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
169.3	K		8-(6-Аміно-5-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	436	2,06

Приклад 170 1-(1-Ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



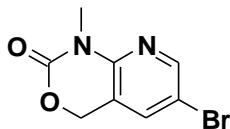
- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 0,125 ммоль) та 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,4-дигідропіридо[2,3-d][1,3]оксазин-2-ону (стадія 170.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,59 хвил. (методика А); М+Н=484 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 5,36-5,29 (m, 2H), 4,56 (qt, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,46 (d, 6H)).

10 Стадія 170.1.1 1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,4-дигідропіридо[2,3-d][1,3]оксазин-2-он



- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 6-бром-1-метил-1,4-дигідропіридо[2,3-d][1,3]оксазин-2-ону (стадія 170.1.2, 0,30 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної коричневої м'якої твердої речовини. (частково розкладається за умов проведення ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,87 та 3,68 хвил. (методика А); М+Н=291 МС-ЕР).

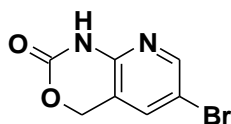
20 Стадія 170.1.2 6-Бром-1-метил-1,4-дигідропіридо[2,3-d][1,3]оксазин-2-он



- 25 До розчину 6-бром-1,4-дигідропіридо[2,3-d][1,3]оксазин-2-ону (стадія 170.1.3, 0,707 ммоль) в ДМФА (1,4 мл) додавали 55 % гідрід натрію в маслі (0,778 ммоль). РС перемішували впродовж 5 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (0,778 ммоль) та РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ. РС розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, сольовим розчином (3×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та розділяли за допомогою флеш-хроматографії (гептан/EtOAc від 0 % до 70 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,64 хвил. (методика А).

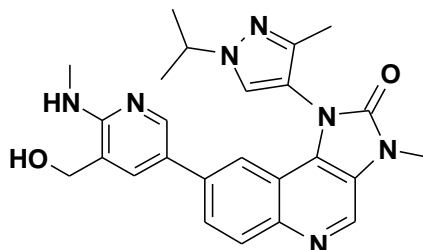
30 Стадія 170.1.3 6-Бром-1,4-дигідропіридо[2,3-d][1,3]оксазин-2-он





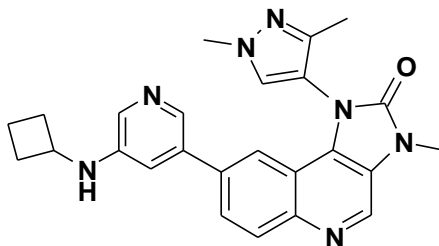
Суміш 2-аміно-5-бром-3-гідроксиметилпіридингідроброміду (Apollo, Cheshire, UK, 0,528 ммоль) в дихлорметані (1,25 мл) та триетиламіні (1,162 ммоль) охолоджували в бані з льодом. К РС додавали трихлорметилхлорформіат (0,317 ммоль) в дихлорметані та РС перемішували впродовж 30 хвил. при 0 °C та впродовж 1 години при КТ. РС розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та розділяли за допомогою флеш-хроматографії (гептан/ $\text{EtOAc}$  від 0 % до 80 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,16 хвил. (методика А);  $M+H=229, 231$  МС-ЕР).

Приклад 171 8-(5-Гідроксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



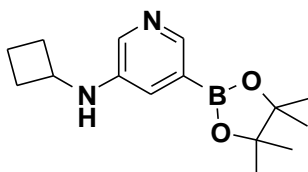
Розчин 1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 170, 0,04 ммоль) в діоксані (0,32 мл) та 1 М водний розчин  $\text{LiOH}$  (0,08 мл) перемішували впродовж 1,5 год. при КТ. Реакційну суміш розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  та реакцію зупиняли 2 М водним розчином  $\text{HCl}$  (0,12 мл) та водою. Потім додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  та водний шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,09 хвил. (методика А);  $M+H=458$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,10 (q, br, 1H), 5,21 (t, 1H), 4,56 (qt, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,86 (d, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,49-1,45 (m, 6H)).

Приклад 172 8-(5-Циклобутиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



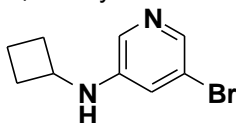
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та циклобутил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 172.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,29 хвил. (методика А);  $M+H=440$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,58-7,55 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,93-1,73 (m, 4H)).

Стадія 172.1.1 Циклобутил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін



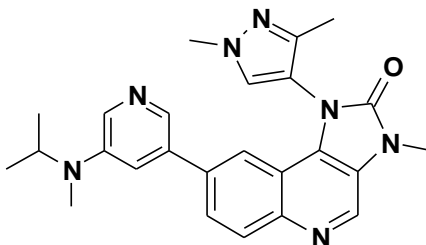
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бромпіридин-3-іл)-циклобутиламіну (стадія 172.1.2, 2,349 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної коричневої спіненої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,06 хвил. (методика А);  $M+H=275$  МС-ЕР).

5 Стадія 172.1.2 (5-Бромпіридин-3-іл)-циклобутиламін



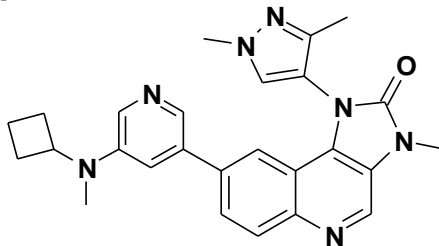
10 Суміш 3-бром-5-фторпіридину (Frontier Scientific, Logan, USA, 5,63 ммоль) та циклобутиламіну (Fluka, Buchs, Switzerland, 12,38 ммоль) в NMP (8 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням впродовж 1 години при 190 °С та впродовж 5,5 год. при 200 °С. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином (3×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=227$ , 229 МС-ЕР).

15 Приклад 173 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(ізопропілметиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



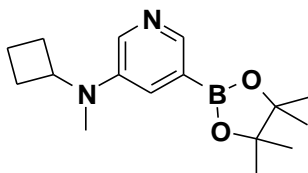
20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 172, з використанням N-ізопропілметиламіну (Fluka, Buchs, Switzerland, 7,61 ммоль) як заміни для циклобутиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,29 хвил. (методика А);  $M+H=442$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98-8,97 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 4,20 (qt, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,16 (d, 3H)).

Приклад 174 8-[5-(Циклобутилметиламіно)-піридин-3-іл]-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та циклобутилметил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 174.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,39 хвил. (методика А);  $M+H=454$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,15-8,04 (m, 4H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 4,17 (qt, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,28-2,02 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,81-1,63 (m, 2H)).

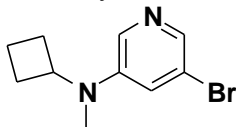
30 Стадія 174.1.1 Циклобутилметил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин-3-іл]-амін



35 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бромпіридин-3-іл)-циклобутилметиламіну (стадія 174.1.2, 2,349 ммоль) та отримували шукану

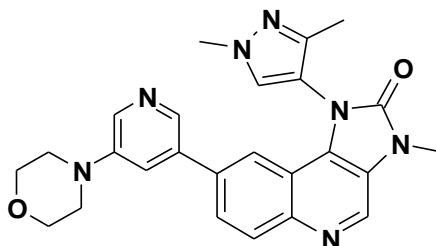
сполуку у вигляді неочищеного чорного липкого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,27 хвил. (методика А);  $M+H=289$  МС-ЕР).

Стадія 174.1.2 (5-Бромпіридин-3-іл)-циклобутилметиламін



5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 163.1.2, з використанням (5-бромпіридин-3-іл)-циклобутиламіну (стадія 172.1.2, 0,427 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,49 хвил. (методика А);  $M+H=241$ , 243 МС-ЕР).

10 Приклад 175.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он

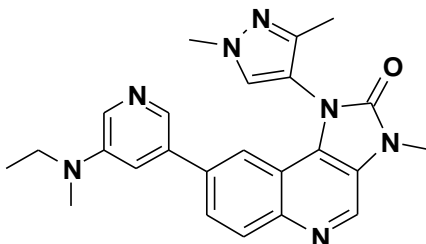


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 172, з використанням морфоліну (Fluka, Buchs, Switzerland, 6,02 ммоль) як заміни для циклобутиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А);  $M+H=456$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 4H), 1,95 (s, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 175.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
175.2	C		1-(2,5-Диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-8-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	456	2,26
175.3	Стадія 103.1.1		1-[1-(2-Гідроксиетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-8-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	486	2,05

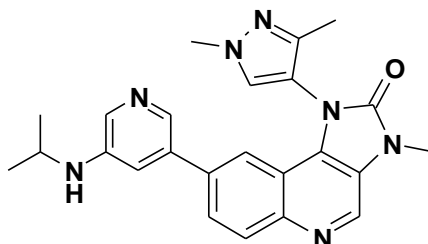
Приклад 176 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он



25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 172, з використанням N-етилметиламіну (Aldrich, Buchs, Switzerland, 5,75 ммоль) як заміни для циклобутиламіну та

отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=428$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 3H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,07 (t, 3H)).

5 Приклад 177.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропіламіно-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

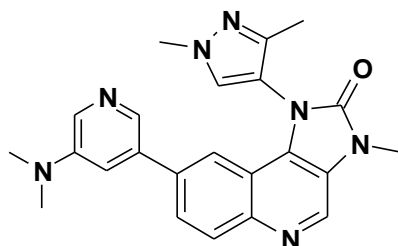


10 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 172, з використанням ізопропіламіну (Aldrich, Buchs, Switzerland, 6,27 ммоль) як заміни для циклобутиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=428$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (oc, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,22-1,13 (m, 6H)).

15 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 177.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

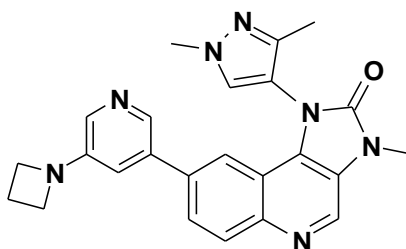
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
177.2	N		8-(5-Ізопропіламіно-піридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксиетил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	486	2,33

Приклад 178 8-(5-Диметиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



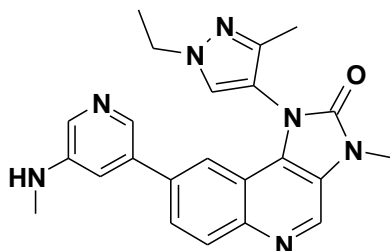
20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 172, з використанням 2 М диметиламіну в ТГФ (Aldrich, Buchs, Switzerland, 6,11 ммоль) як заміни для циклобутиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,12 хвил. (методика А);  $M+H=414$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,04 (m, 4H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 1,96 (s, 3H)).

25 Приклад 179 8-(5-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 172, з використанням азетидину (Fluka, Buchs, Switzerland, 8,79 ммоль) як заміни для циклобутиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,18 хвил. (методика А); М+Н=426 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,13-8,05 (m, 3H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 7H), 3,58 (s, 3H), 2,39 (qt, 2H), 1,96 (s, 3H)).

Приклад 180.1 1-(1-Етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



10

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 172, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F, 0,071 ммоль) та 8 М метиламіну в етанолі (Fluka, Buchs, Switzerland, 6,48 ммоль) як заміни для циклобутиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,08 хвил. (методика А); М+Н=414 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,57-7,55 (s, 1H), 6,89-6,86 (s, 1H), 6,05 (q, br, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,75 (d, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,39 (t, 3H)).

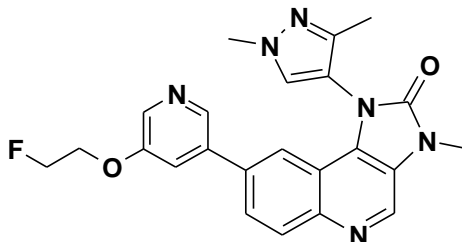
15

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 180.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

20

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
180.2	G		1-(1-Ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	428	2,15

Приклад 181 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[5-(2-фторетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

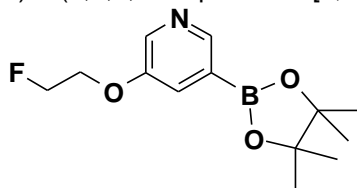


25

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-(2-фторетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія

181.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,20 хвил. (методика А);  $M+H=433$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,17-8,10 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 4,89-4,73 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

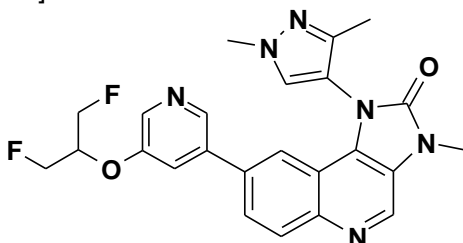
5 Стадія 181.1.1 3-(2-Фторетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 58.1.1, з використанням 2-фторетанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,672 ммоль) як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого липкого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А);  $M+H=268$  МС-ЕР).

10

Приклад 182 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[5-(2-фтор-1-фторметилетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

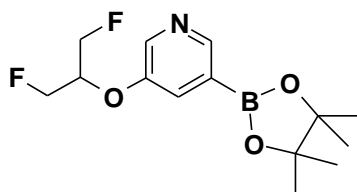


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-(2-фтор-1-фторметилетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 182.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=465$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 2H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 5,24-5,08 (m, 1H), 4,91-4,65 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

15

20

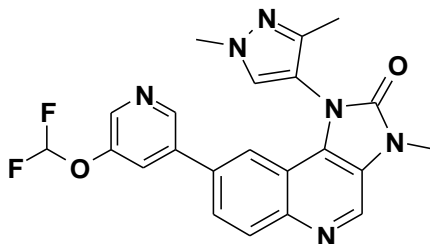
Стадія 182.1.1 3-(2-Фтор-1-фторметилетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 58.1.1, з використанням 1,3-дифтор-2-пропанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,672 ммоль) як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,00 хвил. (методика А);  $M+H=300$  МС-ЕР).

25

Приклад 183 8-(5-Дифторметокси)піридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

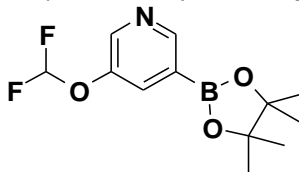


30

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-дифторметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 183.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,48 хвил.

(методика А); M+N=437 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Стадія 183.1.1 3-Дифторметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин

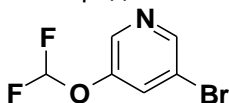


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 3-бром-5-дифторметоксипіридину (стадія 183.1.2, 0,192 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,27 хвил. (методика А); M+N=227 МС-ЕР).

10

Стадія 183.1.2 3-Бром-5-дифторметоксипіридин

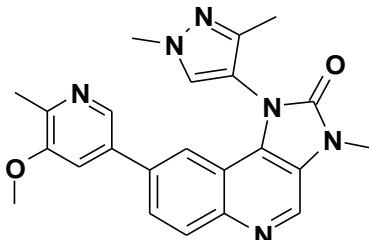


Суміш 3-бром-5-гідроксипіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,394 ммоль), хлордифторацетату натрію (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,672 ммоль) та карбонату калію (2,79 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 год. 45 хвил. Реакційну суміш охолоджували та розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,91 хвил. (методика А); M+N=224, 226 МС-ЕР).

15

20

Приклад 184 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метокси-6-метил-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

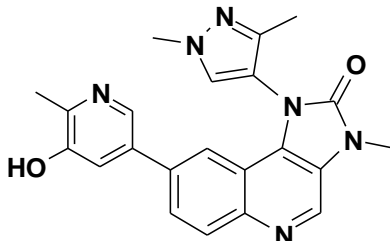


25

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 84, з використанням метанолу (Fluka, Buchs, Switzerland) як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А); M+N=415 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,98 (s, 3H)).

30

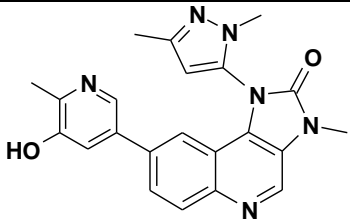
Приклад 185.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-гідрокси-6-метил-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



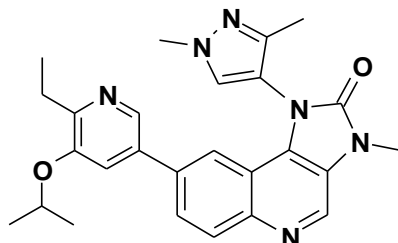
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 84, з використанням суміші діоксан/вода 1:1 як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,98 хвил. (методика А); M+N=401 МС-ЕР; МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,97 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

35

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 185.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

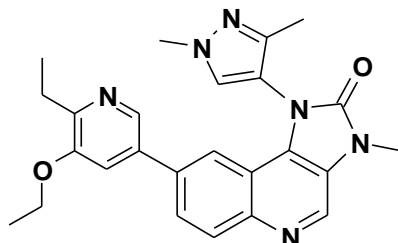
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
185.2	C		1-(2,5-Диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(5-гідрокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	401	2,14

- 5 Приклад 186 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-ізопропокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



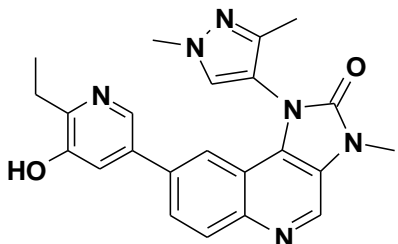
- 10 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 84, з використанням діетилметилмалонату (Fluka, Buchs, Switzerland) як заміни для діетилмалонату та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,44 хвил. (методика А); М+Н=467 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 4,75 (hp, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 6H), 1,19 (t, 3H)).

- 15 Приклад 187 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-етилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- 20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 186, з використанням етанолу як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,32 хвил. (методика А); М+Н=443 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,77 (q, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,20 (t, 3H)).

- Приклад 188 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-гідроксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

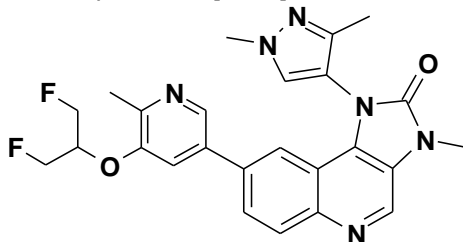


- 25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 186, з використанням суміші діоксан/вода 1:1 як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,07 хвил. (методика А); М+Н=415 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,98 (s, br, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,82-7,76 (m,



1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,73 (q, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,18 (t, 3H)).

Приклад 189 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[5-(2-фтор-1-фторметил-етокси)-6-метилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

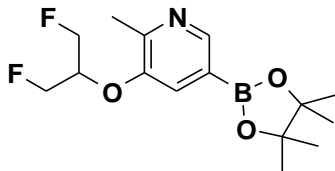


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-(2-фтор-1-фторметилетокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 189.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,26 хвил. (методика А);  $M+H=479$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 5,16-5,01 (m, 1H), 4,92-4,66 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

10

Стадія 189.1.1 3-(2-Фтор-1-фторметилетокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин

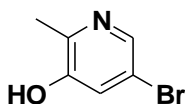


15

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 182.1.1, з використанням 5-бром-2-метилпіридин-3-олу (стадія 189.1.2) як заміни для 3-бром-5-гідроксипіридину та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,06 хвил. (методика А);  $M+H=314$  МС-ЕР).

20

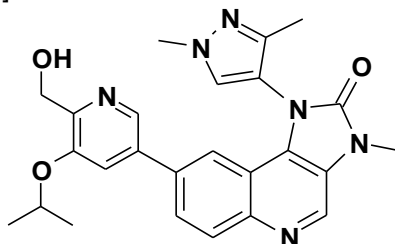
Стадія 189.1.2 5-Бром-2-метилпіридин-3-ол



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 84.1.2, з використанням суміші діоксан/вода 1:1 як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,41 хвил. (методика А);  $M+H=188$ , 190 МС-ЕР).

25

Приклад 190 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-ізопропокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

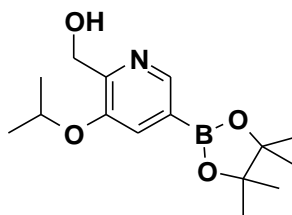


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та [3-ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метанолу (стадія 190.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,19 хвил. (методика А);  $M+H=459$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 4,84 (br, 1H), 4,76 (hp, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,36-1,31 (m, 6H)).

30

35

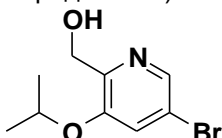
Стадія 190.1.1 [3-Ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метанол



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-3-ізопропоксипіридин-2-іл)-метанолу (стадія 190.1.2, 0,546 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення

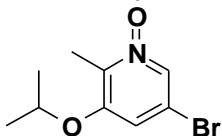
5 ВЕРХ:  $t_R$  2,06 хвил. (методика А)).

Стадія 190.1.2 (5-Бром-3-ізопропокси-2-метилпіридин-1-оксид)



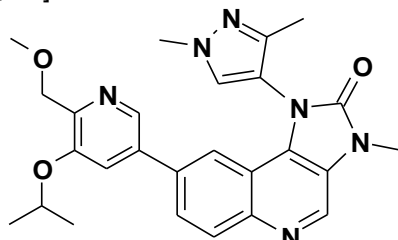
До розчину 5-бром-3-ізопропокси-2-метилпіридин 1-оксиду (стадія 190.1.3, 2,054 ммоль) в ТГФ (13 мл) додавали трифтороцтовий ангідрид (10,27 ммоль). РС перемішували впродовж 4 год. при КТ. РС випарювали досуха. Залишок обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), перемішували впродовж 15 год. при КТ та потім екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, підлучували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали та отримували жовтувату тверду речовину, що повільно кристалізується. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=246$ , 248 МС-ЕР).

Стадія 190.1.3 5-Бром-3-ізопропокси-2-метилпіридин 1-оксид



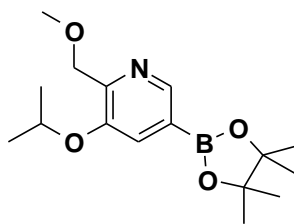
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 155.1.4, з використанням 5-бром-3-ізопропокси-2-метилпіридину (стадія 84.1.2, 2,108 ммоль) як заміни для трет-бутилового ефіру (5-бром-2-метилпіридин-3-іл)-етилкарбамінової кислоти та отримували шукану сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини, яка повільно кристалізується. (ВЕРХ:  $t_R$  2,75 хвил. (методика А);  $M+H=246$ , 248 МС-ЕР).

25 Приклад 191.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-ізопропокси-2-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 191.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,41 хвил. (методика А);  $M+H=473$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 4,77 (hp, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,37-1,32 (m, 6H)).

35 Стадія 191.1.1 3-Ізопропокси-2-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин

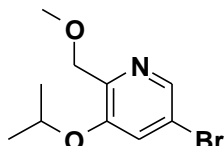


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-3-ізопропокси-2-метоксиметилпіридину (стадія 191.1.2, 0,142 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (розкладається за умов проведення

5

БЕРХ:  $t_R$  2,40 хвил. (методика А);  $M+H=308$  МС-ЕР).

Стадія 191.1.2 5-Бром-3-ізопропокси-2-метоксиметилпіридин



До розчину (5-бром-3-ізопропокси-2-метоксиметилпіридину) (стадія 190.1.2, 0,61 ммоль) в ДМФА (3 мл) додавали 55 % NaH в маслі (0,688 ммоль). РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (0,684 ммоль). РС перемішували впродовж 2,5 год. при КТ, потім реакцію зупиняли за допомогою MeOH та очищали за допомогою препаративної БЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, підлужували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді жовтого масла. (БЕРХ:  $t_R$  2,83 хвил. (методика А);  $M+H=260$ , 262 МС-ЕР).

10

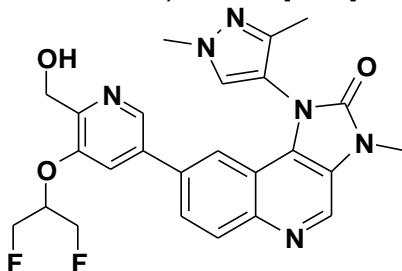
15

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 191.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	БЕРХ $t_R$ (хвил.)
191.2	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	487	2,49

20

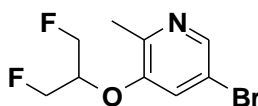
Приклад 192 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-фтор-1-фторметил-етокси)-6-гідроксиметилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 190, з використанням 5-бром-3-(2-фтор-1-фторметилетокси)-2-метилпіридину (стадія 192.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (БЕРХ:  $t_R$  2,15 хвил. (методика А);  $M+H=495$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 5,19-5,04 (m, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,91-4,66 (m, 4H), 4,60 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

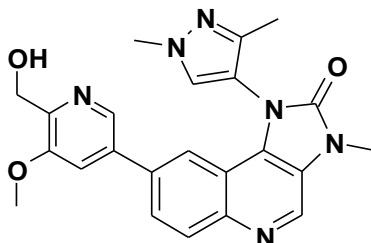
25

Стадія 192.1.1 5-Бром-3-(2-фтор-1-фторметилетокси)-2-метилпіридин



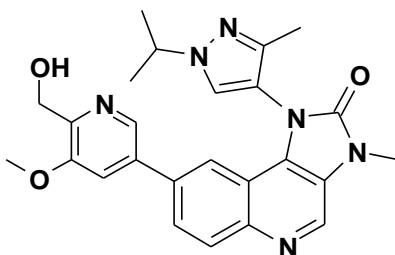
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 58.1.2, з використанням 5-бром-2-метилпіридин-3-олу (стадія 189.1.2, 2,234 ммоль) та 1,3-дифтор-2-пропанолу (Aldrich, Buchs, Switzerland, 2,68 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,41 хвил. (методика А);  $M+H=266$ , 268 МС-ЕР).

Приклад 193 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



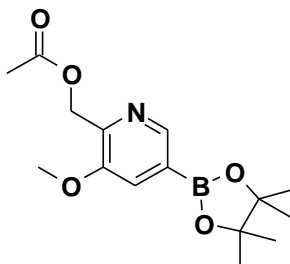
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 190, з використанням метанолу як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,99 хвил. (методика А);  $M+H=431$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,98 (s, 3H)).

Приклад 194.1 8-(6-Гідроксиметил-5-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



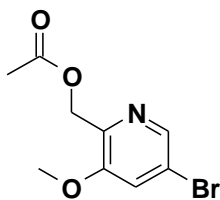
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 169.1, з використанням 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 194.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,13 хвил. (методика А);  $M+H=459$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,22-8,11 (m, 3H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,52 (hp, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,46-1,40 (m, 6H)).

Стадія 194.1.1 3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти



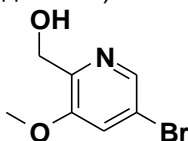
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-3-метоксипіридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 194.1.2, 0,142 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,54, 3,69 хвил. (методика А);  $M+H=308$  МС-ЕР).

Стадія 194.1.2 5-Бром-3-метоксипіридин-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти



До суміші (5-бром-3-метоксипіридин-2-іл)-метанолу (стадія 194.1.3, 2,79 ммоль) та триетиламіну (4,18 ммоль) в дихлорметані повільно додавали ацетилхлорид (3,35 ммоль) та РС перемішували впродовж 1 години при КТ. РС розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/ $\text{EtOAc}$  від 0 % до 60 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,72 хвил. (методика А);  $M+H=260$ , 262 МС-ЕР).

Стадія 194.1.3 (5-Бром-3-метоксипіридин-2-іл)-метанол

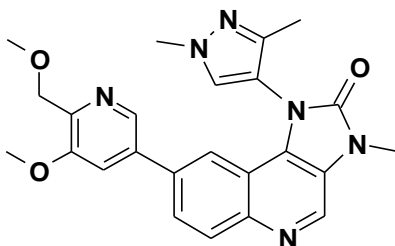


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 190.1.2, з використанням метанолу як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,76 хвил. (методика А);  $M+H=218$ , 220 МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 194.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

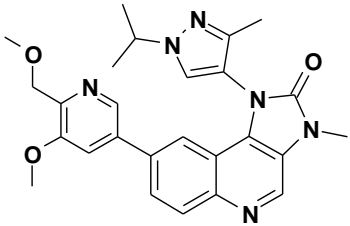
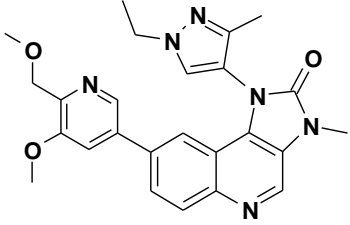
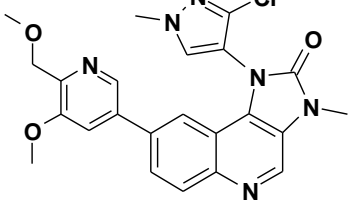
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
194.2	К		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	451	2,18

Приклад 195.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метокси-6-метокси-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

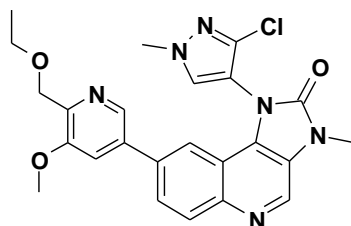


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 191, з використанням (5-бром-3-метоксипіридин-2-іл)-метанолу (стадія 194.1.3) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) 8,81 (s, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 195.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
195.2	G		1-(1-Ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метокси-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	473	2,37
195.3	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метокси-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	459	2,28
195.4	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метокси-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	459	2,28

Приклад 196.1 1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксиметил-5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

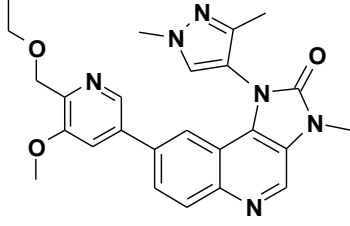


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 195.1, з використанням йодетану як заміни для йодметану та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,51 хвил. (методика А); М+Н=479 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,02 (s, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 1,11 (t, 3H)).

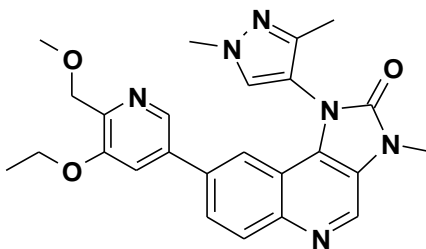
10

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 196.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
196.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксиметил-5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	459	2,31

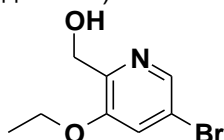
15

Приклад 197.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 191, з використанням (5-бром-3-етоксипіридин-2-іл)-метанолу (стадія 197.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,33 хвил. (методика А);  $M+H=459$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,41 (t, 3H)).

Стадія 197.1.2 (5-Бром-3-етоксипіридин-2-іл)-метанол

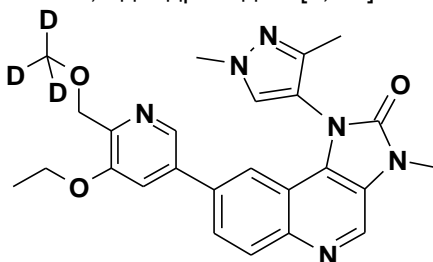


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 190.1.2, з використанням етанолу як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,03 хвил. (методика А);  $M+H=232$ , 234 МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 197.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

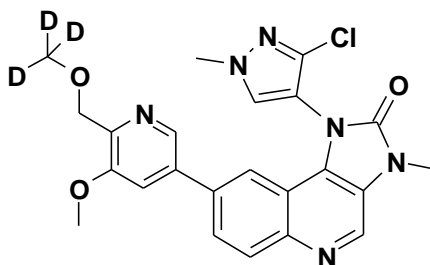
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
197.2	G		8-(5-Етоксис-6-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	487	2,49

Приклад 198 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-тридейтеро-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



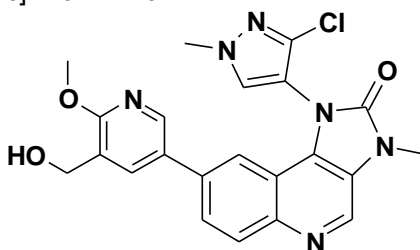
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 197.1, з використанням  $d_3$ -йодметану (Aldrich, Buchs, Switzerland) як заміни для йодметану та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,33 хвил. (методика А);  $M+H=462$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,41 (t, 3H)).

Приклад 199 1-(3-Хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-метокси-6-тридейтерометоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



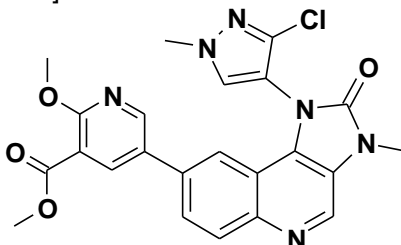
Розчин 1-(3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметил-5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 194.2, 0,033 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) обробляли за допомогою 55 % NaH в маслі (0,037 ммоль) та PC перемішували впродовж 5 хвил. при КТ, потім додавали d<sub>3</sub>-йодметан (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,037 ммоль) та PC перемішували впродовж 30 хвил. при КТ. Реакцію зупиняли водою, розбавляли за допомогою ДМФА, фільтрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Чисті фракції підلужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub>, концентрували та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,40 хвил. (методика А); M+H=468 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,02 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,63-7,61 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (s, 3H)).

Приклад 200 1-(3-Хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-гідроксиметил-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



До розчину метилового ефіру 5-[1-(3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинової кислоти (стадія 200.1, 0,176 ммоль) в ТГФ (2 мл) при охолодженні в бані з льодом по краплям додавали 1 М розчин LiAlH<sub>4</sub> в ТГФ (0,150 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години 15 хвил. при КТ, потім реакцію зупиняли водою, розбавляли за допомогою EtOAc та фільтрували через целіт. Фільтрат промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок розчиняли в суміші MeOH/ТФК та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять чистий продукт, підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> та концентрували. осад фільтрували, промивали водою (2×) та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,53 хвил. (методика А); M+H=451 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H)).

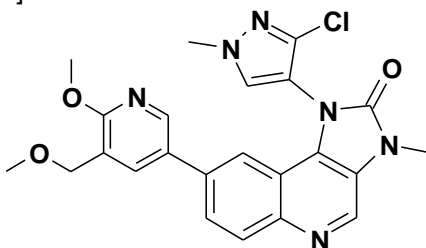
Стадія 200.1.1 Метилловий ефір 5-[1-(3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинової кислоти



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1, з використанням 8-бром-1-(3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт К) та пінаколінового ефіру 2-метокси-3-(карбметокси)піридин-5-боронової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,75 хвил. (методика А); M+H=479 МС-ЕР).

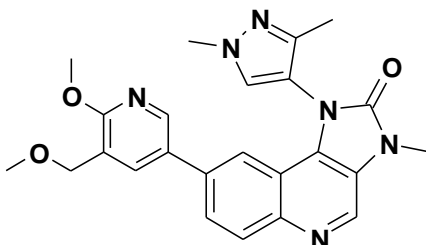


Приклад 201 1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метокси-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



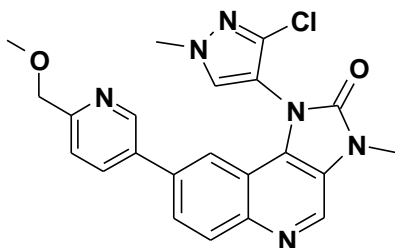
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 156, з використанням 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-гідроксиметил-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 200, 0,081 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,82 хвил. (методика А);  $M+H=465$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (s, 3H)).

Приклад 202 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метокси-5-метокси-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



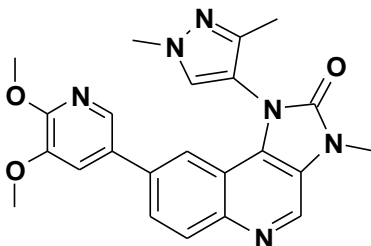
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 201, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,36 хвил. (методика А);  $M+H=431$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 203 1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметил-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



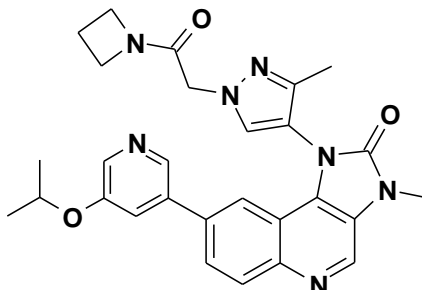
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 104, з використанням 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 16,5, 0,085 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=435$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,02 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,39 (s, 3H)).

Приклад 204 8-(5,6-Диметоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



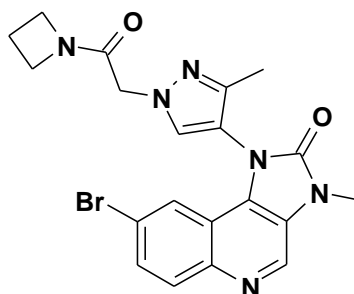
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 93.1, з використанням 2-хлор-3-метоксипіридину (Apollo, Cheshire, UK, 7,1 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,52 хвил. (методика А);  $M+H=431$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,58 (s, 3H), 1,98 (s, 3H)).

Приклад 205 1-[1-(2-Азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



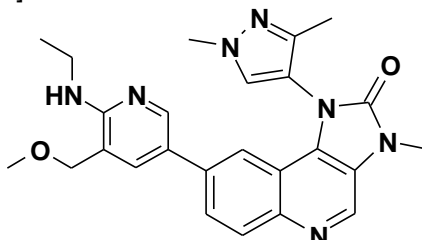
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 205.1.1, 0,067 ммоль) та 3-ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 58.1.1, 0,102 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,35 хвил. (методика А);  $M+H=512$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,91-4,73 (m, 3H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,31 (d, 3H)).

Стадія 205.1.1 1-[1-(2-Азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-8-бром-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



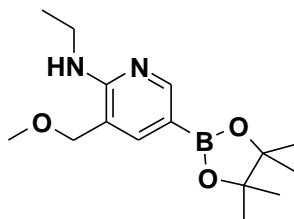
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 134.1, з використанням азетидину (Fluka, Buchs, Switzerland) як заміни для N-метилпіперазину та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,28 хвил. (методика А);  $M+H=441$ , 443 МС-ЕР).

Приклад 206.1 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-етиламіно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 205.1.1, 0,067 ммоль) та етил-[3-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-аміну (стадія 206.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,20 хвил. (методика А);  $M+H=458$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)).

Стадія 206.1.1 Етил-[3-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин-2-іл]-амін

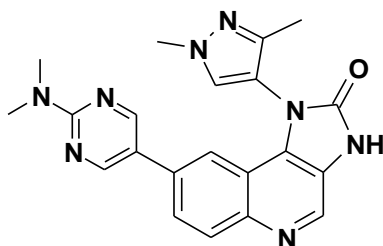


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 167.1.1, з використанням йодметану як заміни для йодетану та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,81 хвил. (методика А);  $M+H=293$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 206.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

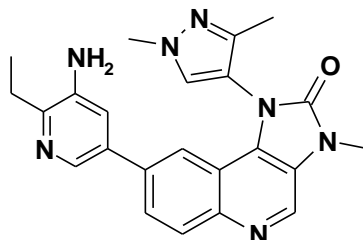
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
206.2	H		8-(6-Етиламіно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	472	2,24

Приклад 207 8-(2-Диметиламінопіримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



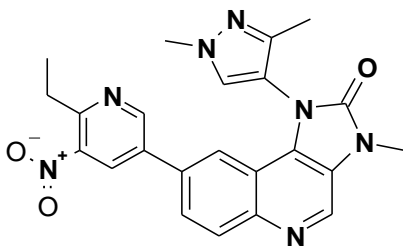
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 109, з використанням пінаколінового ефіру 2-диметиламінопіримідин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+H=401$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 11,66 (s, br, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 1,96 (s, 3H)).

Приклад 208 8-(5-Аміно-6-етилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



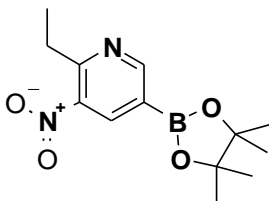
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії А2, з використанням 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-нітропіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 208.1.1, 0,06 ммоль) та отримували шукану сполуку після очищення у вигляді білої спіненої речовини (ВЕРХ:  $t_R$  2,06 хвил. (методика А);  $M+H=414$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,18 (s, br, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,64 (q, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,19 (t, 3H)).

Стадія 208.1.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-нітропіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



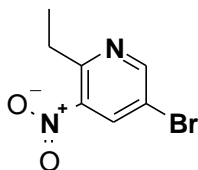
5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-етил-3-нітро-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 208.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,72 хвил. (методика А);  $M+H=444$  МС-ЕР).

Стадія 208.1.2 2-Етил-3-нітро-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин



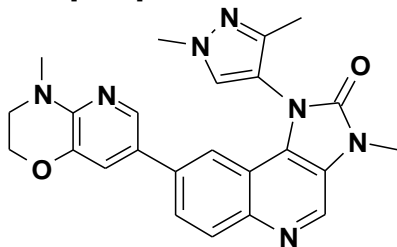
10 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-2-етил-3-нітропіридину (стадія 208.1.3, 0,493 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,65 хвил. (методика А);  $M+H=279$  МС-ЕР).

15 Стадія 208.1.3 5-Бром-2-етил-3-нітропіридин



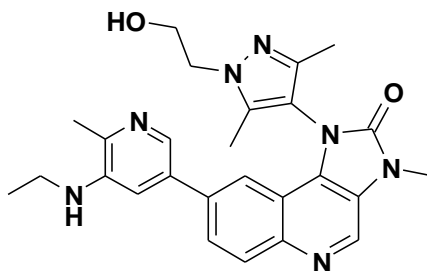
20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 75.1.5, з використанням діетилметилмалонату (Fluka, Buchs, Switzerland) як заміни для діетилмалонату та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,34 хвил. (методика А);  $M+H=231$ , 233 МС-ЕР).

Приклад 209 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4-метил-3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



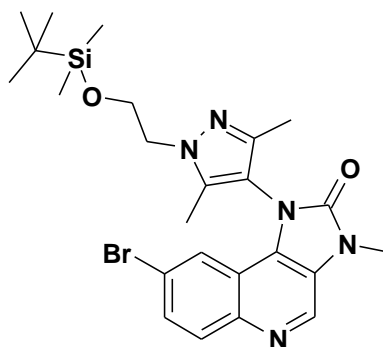
25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 4-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазину (ABCR, Karlsruhe, Germany) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,15 хвил. (методика А);  $M+H=442$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

30 Приклад 210 8-(5-Етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-гідроксиетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



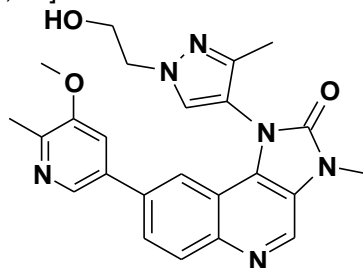
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-етил]-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл}-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 210.1.1) та етил-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-  
 5 [1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-аміну (стадія 87.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини; під час стадії очищення відбувалося видалення силільної захисної групи. (ВЕРХ:  $t_R$  2,16 хвил. (методика А);  $M+H=472$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,21 (t, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,21-4,03 (m, 2H), 3,81-3,67 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,24 (t, 3H)).

10 Стадія 210.1.2 8-Бром-1-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-етил]-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл}-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



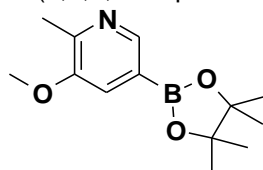
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для проміжного продукту N, з використанням (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилану (Frontier Scientific, Logan, USA) як заміни для 2-брометилметилового ефіру та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  3,61 хвил. (методика А);  $M+H=530$ , 532 МС-ЕР).

Приклад 211.1 1-[1-(2-Гідроксиетил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-8-(5-метокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



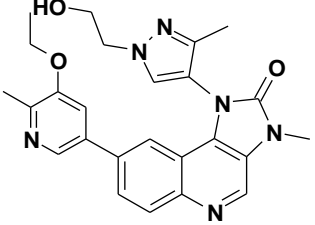
20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 103.1, з використанням 3-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 211.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,02 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00-8,96 (m, 1H), 8,19-8,09 (m, 3H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,25-4,11 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,98 (s, 3H)).

25 Стадія 211.1.1 3-Метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин

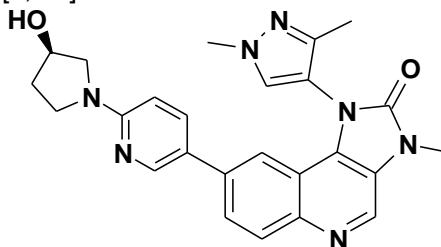


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 84.1.1, з використанням метанолу як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,86 хвил. (методика А);  $M+H=250$  МС-ЕР).

- 5 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 211.1, з використанням 3-етокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридину (стадія 85.1.1).

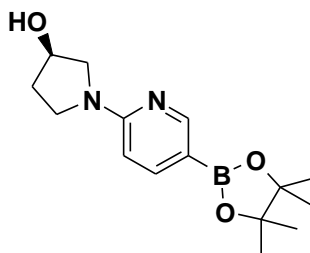
Приклад	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
211.2		8-(5-Етоксиг-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-гідроксигетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	459	2,14

- 10 Приклад 212.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((R)-3-гідроксигіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



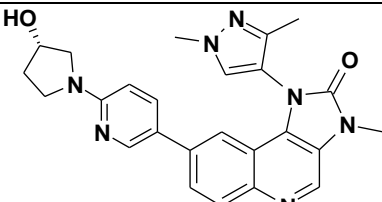
- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та (R)-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-піролідін-3-олу (стадія 212.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,03 хвил. (методика А);  $M+H=456$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,54-3,43 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,08-1,86 (m, 2H), 1,96 (s, 3H)).

- 20 Стадія 212.1.1 (R)-1-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-піролідін-3-ол

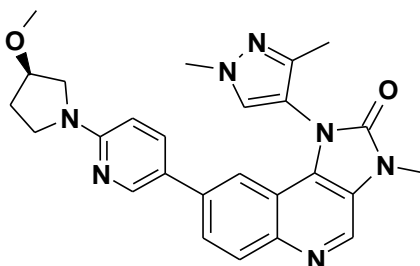


- 25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1-2, з використанням (R)-3-гідроксигіролідину (Fluka, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,54 хвил. (методика А);  $M+H=291$  МС-ЕР).

- 30 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 212.1, з використанням (S)-3-гідроксигіролідину (Fluka, Buchs, Switzerland).

Приклад	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
212.2		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	456	2,04

Приклад 213.1 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((R)-3-метокси-піролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

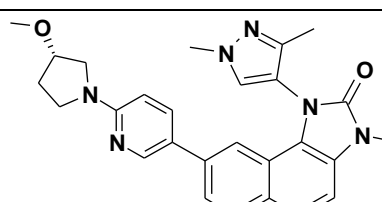


5

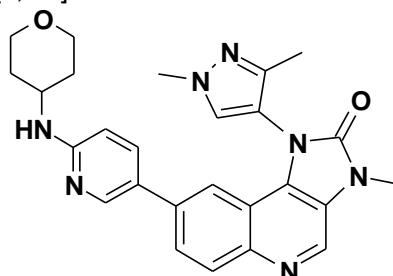
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 104, з використанням 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 212.1, 0,116 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,20 хвил. (методика А); М+Н=470 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,59-6,54 (m, 1H), 4,08 (qt, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,56-3,49 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,97 (s, 3H)).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 213.1, з використанням (S)-3-гідроксипіролідину (Fluka, Buchs, Switzerland).

15

Приклад	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
213.2		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((S)-3-метоксипіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	470	2,19

Приклад 214 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-піридин-3-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



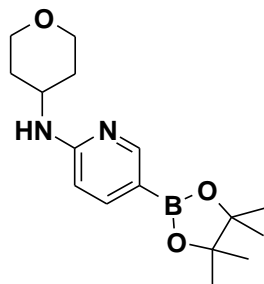
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та (тетрагідропіран-4-іл)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-аміну (стадія 214.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,13 хвил. (методика А); М+Н=470 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,89 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,78-

20

25

6,73 (m, 1H), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,00-3,82 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H)).

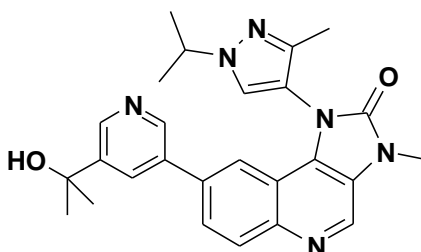
Стадія 214.1.1 (Тетрагідропіран-4-іл)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-піридин-2-іл]-амін



5

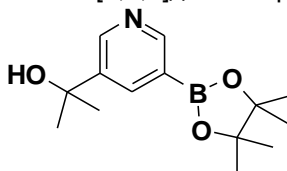
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1-2, з використанням 4-амінотетрагідропірану (Maybridge, Basel, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної коричневої липкої твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,74 хвил. (методика А);  $M+H=305$  МС-ЕР).

10 Приклад 215.1 8-[5-(1-Гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



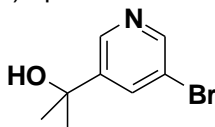
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G) та 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-пропан-2-олу (стадія 215.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,13 хвил. (методика А);  $M+H=457$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,46-8,44 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,53 (hp, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,44 (d, 6H)).

20 Стадія 215.1.1 2-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-пропан-2-ол



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 2-(5-бромпіридин-3-іл)-пропан-2-олу (стадія 215.1.2, 1,518 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного липкого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,87, 3,68 хвил. (методика А);  $M+H=264$  МС-ЕР).

25 Стадія 215.1.2 2-(5-Бромпіридин-3-іл)-пропан-2-ол



До розчину 3,5-дибромпіридину (Aldrich, Buchs, Switzerland, 4,6 ммоль) в сухому ТГФ в атмосфері Ar повільно додавали ~2 М розчин ізопропілмагнійхлориду в ТГФ (2,76 мл). РС перемішували впродовж 2 годин при КТ, потім додавали ацетон (6,9 ммоль) та РС перемішували впродовж 2 годин при КТ. Реакцію зупиняли сольовим розчином та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/EtOAc від 0 % до 70 %). Фракції, що містять продукт,

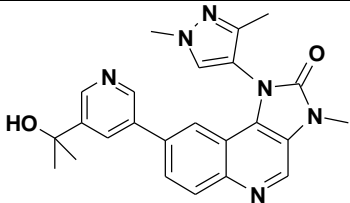
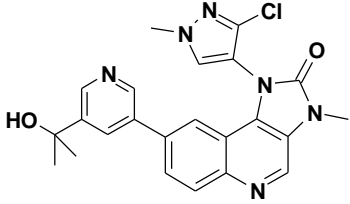
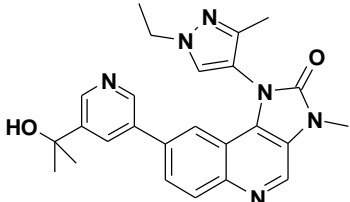
30



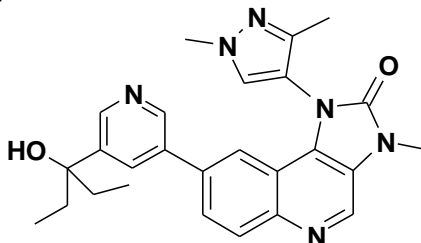
випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді масла. (ВЕРХ:  $t_R$  1,82 хвил. (методика А);  $M+H=216$ , 218 МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 215.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

5

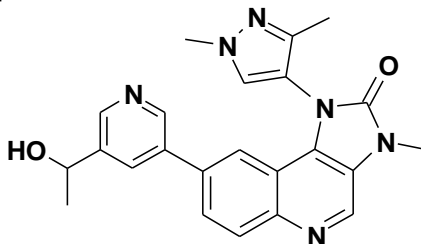
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
215.2	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	429	1,98
215.3	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	459	2,16
215.4	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	443	2,05

Приклад 216 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-етил-1-гідрокси-пропіл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



10 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 215.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-пентанону (Fluka, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,13 хвил. (методика А);  $M+H=457$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 4H), 0,72-0,65 (m, 6H)).

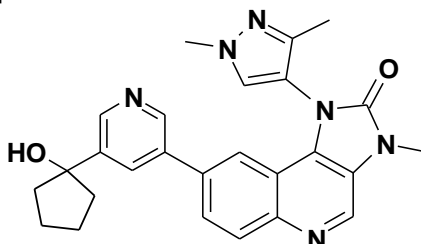
15 Приклад 217 (рац)-1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідроксиетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



20 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та ацетальдегіду (Fluka, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді

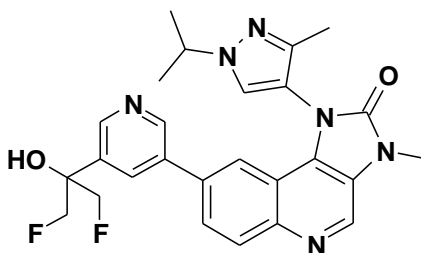
білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,95 хвил. (методика А);  $M+H=415$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 3H), 1,43-1,39 (m, 3H)).

5 Приклад 218 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-циклопентил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



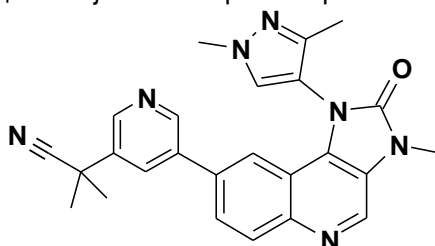
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та цикlopentanону (Fluka, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,14 хвил. (методика А);  $M+H=455$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,98-1,77 (m, 8H), 1,95 (s, 3H)).

15 Приклад 219 8-[5-(2-Фтор-1-фторметил-1-гідроксиетил)-піридин-3-іл]-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



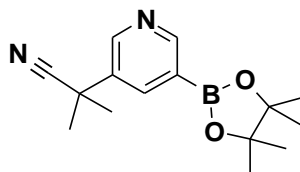
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 215.1, з використанням 1,3-дифторпропанону (Apollo Scientific, Cheshire, United Kingdom) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,24 хвил. (методика А);  $M+H=493$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,78-4,70 (m, 2H), 4,66-4,58 (m, 2H), 4,54 (hp, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 6H)).

25 Приклад 220.1 2-{5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-2-метилпропіонітрил



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 2-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-пропіонітрилу (стадія 220.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,36 хвил. (методика А);  $M+H=438$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,78-8,76 (m, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,79 (s, 3H)).

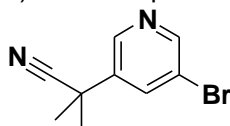
35 Стадія 220.1.1 2-Метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-пропіонітрил



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 2-(5-бромпіридин-3-іл)-2-метилпропіонітрилу (стадія 220.1.2, 1,111 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної коричневої м'якої твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ (методика А); М+Н=273 МС-ЕР).

5

Стадія 220.1.2 2-(5-Бромпіридин-3-іл)-2-метилпропіонітрил

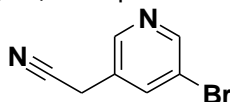


До розчину (5-бромпіридин-3-іл)-ацетонітрилу (стадія 220.1.3, 4,61 ммоль) в сухому ДМФА (15 мл) при охолодженні в бані з льодом порціями додавали 55 % гідрід натрію в маслі (9,97 ммоль). Потім додавали йодметан (13,56 ммоль) та ДМФА (5 мл). РС перемішували впродовж 3 год. при 0 °С Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, розбавляли водою та екстрагували за допомогою EtOAc(3×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/EtOAc 25 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді масла. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,72 хвил. (методика А); М+Н=225, 227 МС-ЕР).

10

15

Стадія 220.1.3 (5-Бромпіридин-3-іл)-ацетонітрил



До SOCl<sub>2</sub> (26,7 мл) при охолодженні в бані з льодом порціями додавали (5-бромпіридин-3-іл)-метанол (ABCR, Karlsruhe, Germany, 26,6 ммоль). РС кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 год., потім охолоджували до 0 °С та реакцію зупиняли діетиловим ефіром. Отриманий осад фільтрували, промивали охолодженим діетиловим ефіром та сушили у вакуумі при 50 °С. Тверду речовину змішували з ціанідом калію (64,5 ммоль), MeOH (35 мл) та водою (14 мл) та РС кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 год. РС охолоджували, реакцію зупиняли водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та екстрагували діетиловим ефіром (3×). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували шукану сполуку у вигляді пурпурної твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,16 хвил. (методика А); М+Н=197, 199 МС-ЕР).

20

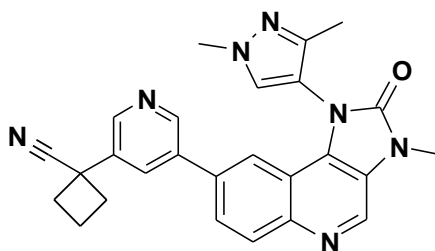
25

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 220.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

30

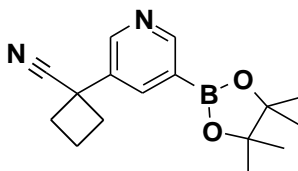
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
220.2	F		2-{5-[1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-2-метилпропіонітрил	452	2,45
220.3	K		2-{5-[1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-2-метилпропіонітрил	458	2,55

Приклад 221.1 1-{5-[1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-циклобутанкарбонітрил



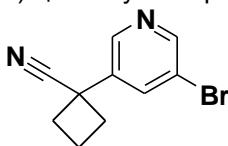
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-циклобутанкарбонітрилу (стадія 221.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,43 хвил. (методика А);  $M+H=450$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01 (s, 1H), 8,74-8,73 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,86-2,71 (m, 4H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 221.1.1 1-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-циклобутанкарбонітрил



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 1-(5-бромпіридин-3-іл)-циклобутанкарбонітрилу (стадія 221.1.2, 0,476 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,69 хвил. (методика А);  $M+H=285$  МС-ЕР).

Стадія 221.1.2 1-(5-Бромпіридин-3-іл)-циклобутанкарбонітрил

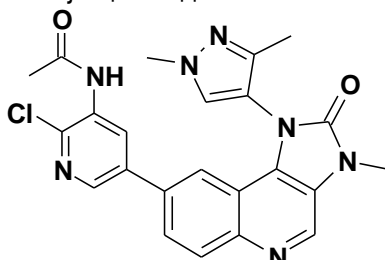


До розчину (5-бромпіридин-3-іл)-ацетонітрилу (стадія 220.1.3, 1,37 ммоль) в сухому ДМФА (10 мл) додавали 55 % гідрид натрію в маслі (1,507 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвил. при КТ додавали 1-бром-3-хлорпропан (1,507 ммоль). РС перемішували впродовж 1 години при КТ, потім додавали 55 % гідрид натрію в маслі (1,507 ммоль). РС перемішували впродовж 1 години при КТ, потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином (2×), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, підлужували за допомогою  $NaHCO_3$ , концентрували та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді червоного масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,86 хвил. (методика А);  $M+H=237$ , 239 МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 221.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

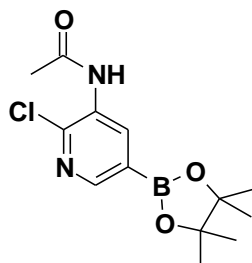
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
221.2	F		1-{5-[1-(1-Етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-циклобутанкарбонітрил	464	2,52

Приклад 222 N-{2-Хлор-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-ацетамід



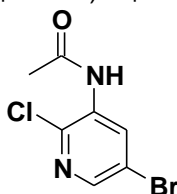
- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду (стадія 222.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,33 хвил. (методика А);  $M+N=462$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,80 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 2H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (s, 3H)).

Стадія 222.1.1 N-[2-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід



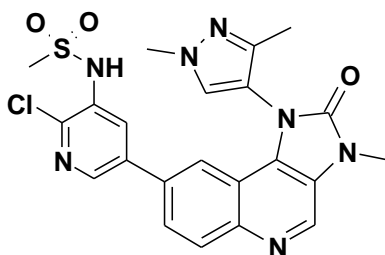
- 15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням N-(5-бром-2-хлорпіридин-3-іл)-ацетаміду (стадія 222.1.2, 2,434 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,71 хвил. (методика А);  $M+N=297$  МС-ЕР).

Стадія 222.1.2 N-(5-Бром-2-хлорпіридин-3-іл)-ацетамід



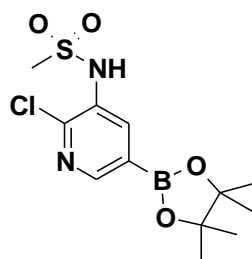
- 20 До розчину 3-аміно-5-бром-2-хлорпіридину (стадія 152.1.2, 3,59 ммоль) та триетиламіну (1 мл) в дихлорметані (20 мл) додавали ацетилхлорид (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,312 мл). РС перемішували впродовж 17 год. при КТ, потім додавали ацетилхлорид (0,3 мл), РС перемішували впродовж 3 год. при КТ, ацетилхлорид (0,1 мл) та РС перемішували впродовж 1 години при КТ. Реакцію зупиняли водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/EtOAc від 0 % до 40 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,46 хвил. (методика А);  $M+N=249$ , 251 МС-ЕР).

30 Приклад 223 N-{2-Хлор-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-метансульфонамід



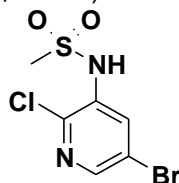
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-[2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метансульфонамід (стадія 223.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,31 хвил. (методика А);  $M+N=498$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,87 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,18-8,11 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Стадія 223.1.1 N-[2-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-метансульфонамід



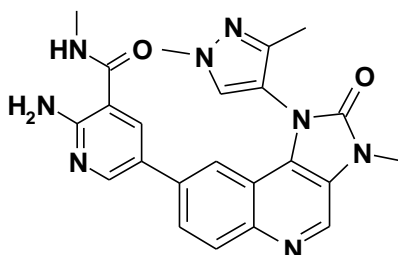
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням N-(5-бром-2-хлорпіридин-3-іл)-метансульфонамід (стадія 223.1.2, 3,56 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,05 хвил. (методика А);  $M+N=333$  МС-ЕР).

Стадія 223.1.2 N-(5-Бром-2-хлорпіридин-3-іл)-метансульфонамід



До розчину 3-аміно-5-бром-2-хлорпіридину (стадія 152.1.2, 3,59 ммоль) в піридині (7 мл) додавали метансульфонілхлорид (Fluka, Buchs, Switzerland, 0,365 мл). РС перемішували впродовж 22 годин при КТ, потім додавали метансульфонілхлорид (0,2 мл), РС перемішували впродовж 5 годин при КТ. Додавали метансульфонілхлорид (0,2 мл) та РС перемішували впродовж 17 годин при КТ. РС випарювали досуха та потім переносили в EtOAc, промивали водним розчином  $NaHCO_3$ , сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/EtOAc від 0 % до 40 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,91 хвил. (методика А);  $M+N=285$ , 287 МС-ЕР).

Приклад 224.1 2-Аміно-5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилнікотинамід

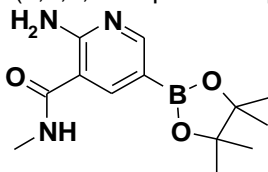


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний

продукт А) та 2-аміно-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нікотинамід (стадія 224.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,01 хвил. (методика А);  $M+H=443$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,54 (q, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,27 (s, br, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,78 (d, 3H), 1,95 (s, 3H)).

5

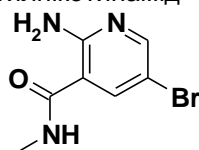
Стадія 224.1.1 2-Аміно-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нікотинамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 2-аміно-5-бром-N-метилнікотинамід (стадія 224.1.2, 0,352 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,46 хвил. (методика А);  $M+H=278$  МС-ЕР).

10

Стадія 224.1.2 2-Аміно-5-бром-N-метилнікотинамід



До розчину 2-аміно-5-бромнікотинової кислоти (Combi-Blocks, San Diego, USA, 1,355 ммоль) та триетиламіну (0,378 мл) в дихлорметані (10 мл) при охолодженні в бані з льодом додавали розчин трихлорметилхлорформіату (Acros, Basel, Switzerland, 0,677 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Після перемішування впродовж 40 хвил. при 0 °C додавали 8 М розчин метиламіну в EtOH (1,7 мл). РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, потім розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$ , сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМФА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, підлучували за допомогою  $NaHCO_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,69 хвил. (методика А);  $M+H=230, 232$  МС-ЕР).

15

20

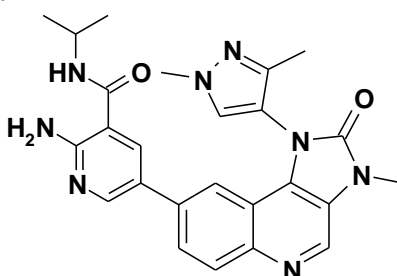
25

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 224.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
224.2	G		2-Аміно-5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилнікотинамід	471	2,12

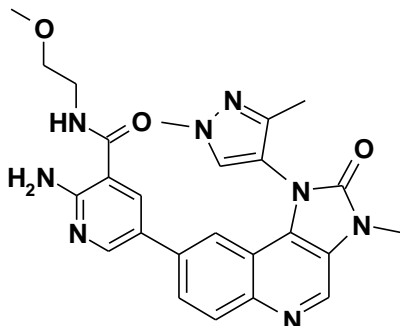
30

Приклад 225 2-Аміно-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-ізопропілнікотинамід



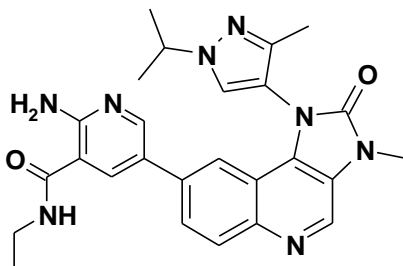
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 224, з використанням ізопропіламіну (Aldrich, Buchs, Switzerland) як заміни для метиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,20 хвил. (методика А);  $M+H=471$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,13-8,04 (s, 4H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,21 (s, br, 2H), 4,08 (oc, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H)).

Приклад 226 2-Аміно-5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-(2-метоксиетил)-нікотинамід



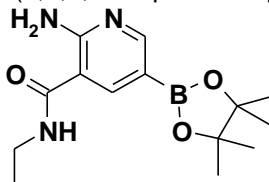
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 224, з використанням 2-метоксиетиламіну (Fluka, Buchs, Switzerland) як заміни для метиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,10 хвил. (методика А);  $M+H=487$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,15-8,06 (m, 4H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,27 (s, br, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50-3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)).

Приклад 227 2-Аміно-N-етил-5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-нікотинамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G, 0,098 ммоль) та 2-аміно-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нікотинамід (стадія 227.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,22 хвил. (методика А);  $M+H=485$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,93 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,22 (s, br, 2H), 4,52 (hp, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,35-3,18 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 6H), 1,14 (t, 3H)).

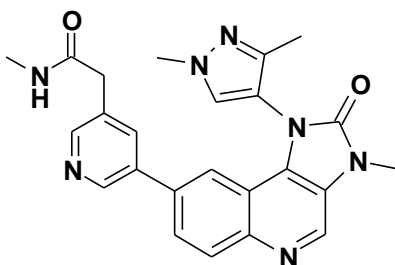
Стадія 227.1.1 2-Аміно-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нікотинамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 224.1.1, з використанням 2 М етиламіну в MeOH (Aldrich, Buchs, Switzerland) як заміни для метиламіну та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого липкого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,69 хвил. (методика А);  $M+H=292$  МС-ЕР).

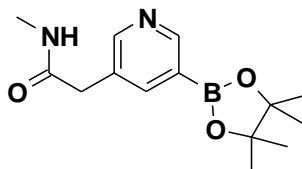
Приклад 228 2-{5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-N-метилацетамід





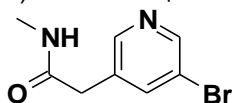
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду (стадія 228.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,97 хвил. (методика А);  $M+N=442$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -DMCO, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,55-8,53 (m, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,60 (d, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Стадія ацетамід	228.1.1	N-Метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піридин-3-іл]-
--------------------	---------	--



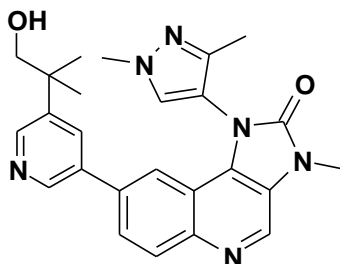
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 2-(5-бромпіридин-3-іл)-N-метилацетаміду (стадія 228.1.2, 0,851 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ (методика А); M+H=277 МС-ЕР).

Стадія 228.1.2 2-(5-Бромпіридин-3-іл)-N-метилацетамід



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 103, з використанням (5-бромпіридин-3-іл)-оцтової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 1,815 ммоль) та 8 М метиламіну в EtOH (Aldrich, Buchs, Switzerland, 7,26 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (BEPX:  $t_R$  1,74 хвил. (методика А); M+H=229, 231 МС-ЕР).

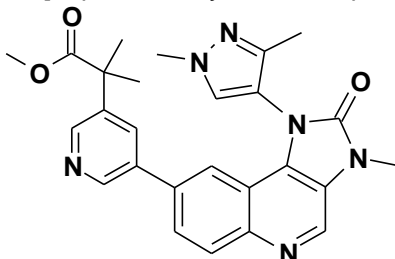
Приклад 229 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



До розчину метилового ефіру 2-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-2-метилпропіонової кислоти (стадія 229.1.1, 0,134 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) додавали MeOH (0,009 мл) та NaBH<sub>4</sub> (0,185 ммоль) чотири рази під час нагрівання при 40 °С впродовж 39 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок переносили в ДМФА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub>, концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,06 хвил. (методика А); М+Н=442 МС-ЕР: <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO, 400 МГц) 8,99

(s, 1H), 8,62-8,58 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 4,79 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (d, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,30 (s, 6H)).

Стадія 229.1.1 Метилловий ефір 2-{5-[1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)]-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-2-метил-пропіонової кислоти

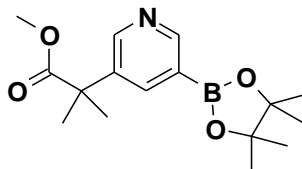


5

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А, 0,215 ммоль) та метилового ефіру 2-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти (стадія 229.1.1, 0,279 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,28 хвил. (методика А);  $M+H=471$  МС-ЕР).

10

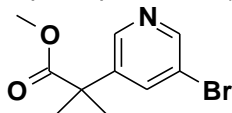
Стадія 229.1.2 Метилловий ефір 2-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти



15

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням метилового ефіру 2-(5-бромпіридин-3-іл)-2-метилпропіонової кислоти (стадія 229.1.2, 0,872 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної липкої чорної твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,20 хвил. (методика А);  $M+H=306$  МС-ЕР).

Стадія 229.1.3 Метилловий ефір 2-(5-бромпіридин-3-іл)-2-метилпропіонової кислоти

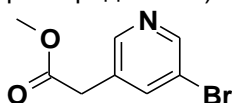


20

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 220.1.2, з використанням метилового ефіру (5-бромпіридин-3-іл)-оцтової кислоти (стадія 229.1.4, 1,815 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,74 хвил. (методика А);  $M+H=258, 260$  МС-ЕР).

25

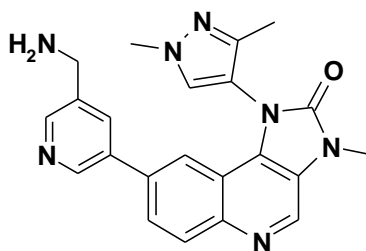
Стадія 229.1.4 Метилловий ефір (5-бромпіридин-3-іл)-оцтової кислоти



30

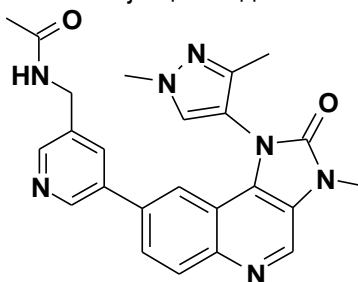
Суміш (5-бромпіридин-3-іл)-оцтової кислоти (ABCR, Karlsruhe, Germany, 4,54 ммоль) та концентрованої сірчаної кислоти (0,02 мл) в MeOH кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 13,5 год. РС концентрували, переносили в EtOAc та обробляли ультразвуком. Органічний шар промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла. (ВЕРХ:  $t_R$  2,21 хвил. (методика А);  $M+H=230, 232$  МС-ЕР).

Приклад 230 8-(5-Амінометилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідрімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



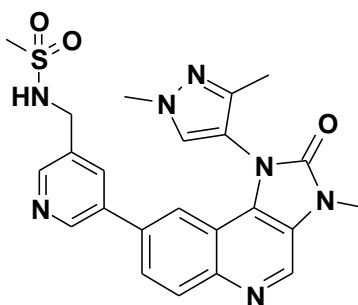
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та пінаколінового ефіру 3-(N-вос-амінометил)піридин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,87 хвил. (методика А);  $M+H=400$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,06-1,97 (br, 2H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 231 N-{5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-ілметил}-ацетамід



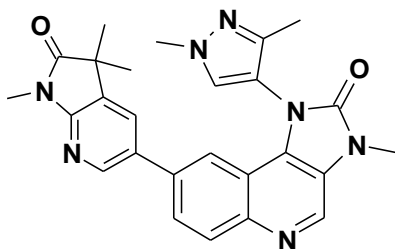
До суміші 8-(5-амінометилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 230, 0,053 ммоль) та основи Хюніга (0,014 мл) в дихлорметані (1 мл) додавали ацетилхлорид (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,058 ммоль). РС перемішували впродовж 45 хвил. при КТ, потім випарювали досуха. Залишок переносили в MeOH та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, підлужували за допомогою  $NaHCO_3$ , концентрували та екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, випарювали та сушили у вакуумі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,95 хвил. (методика А);  $M+H=442$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (s, 3H)).

Приклад 232 8-(5-Амінометилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



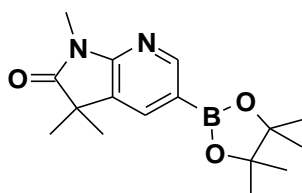
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 231, з використанням метансульфонілхлориду (Aldrich, Buchs, Switzerland) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  1,98 хвил. (методика А);  $M+H=478$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,01-8,99 (m, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Приклад 233 1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



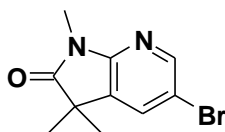
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 1,3,3-триметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідропіроло[2,3-б]піридин-2-ону (стадія 233.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,53 хвил. (методика А);  $M+H=468$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,96 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)).

Стадія 233.1.1 1,3,3-Триметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідропіроло[2,3-б]піридин-2-он



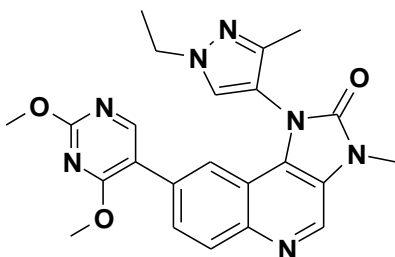
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-1,3,3-триметил-1,3-дигідропіроло[2,3-б]піридин-2-ону (стадія 233.1.2, 0,779 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної чорної твердої речовини. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  2,05 хвил. (методика А);  $M+H=303$  МС-ЕР).

Стадія 233.1.2 5-Бром-1,3,3-триметил-1,3-дигідропіроло[2,3-б]піридин-2-он



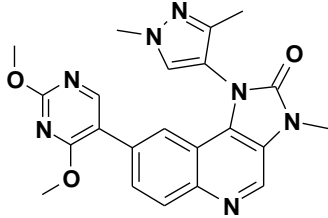
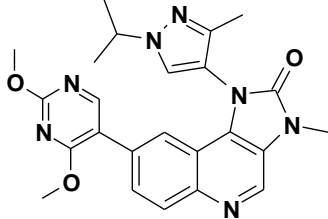
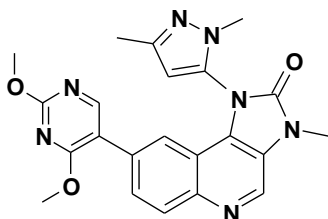
До суміші 5-бром-1,3-дигідропіроло[2,3-б]піридин-2-ону (Aldrich, Buchs, Switzerland, 1,394 хвил.) в ДМФА (7 мл) при охолодженні в бані з льодом додавали 55 % NaH в маслі (1,6 ммоль) та РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (0,1 мл) та РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ. РС охолоджували в бані з льодом та додавали 55 % NaH в маслі (1,6 ммоль) та РС перемішували впродовж 15 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (0,1 мл) та РС перемішували впродовж 30 хвил. при КТ. РС охолоджували в бані з льодом та додавали 55 % NaH в маслі (1,6 ммоль) та РС перемішували впродовж 15 хвил. при КТ, потім додавали йодметан (0,1 мл) та РС перемішували впродовж 1,5 години при КТ. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином (3×), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (гептан/EtOAc від 0 % до 40 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,99 хвил. (методика А);  $M+H=255$ , 257 МС-ЕР).

Приклад 234.1 8-(2,4-Диметоксипіримідин-5-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

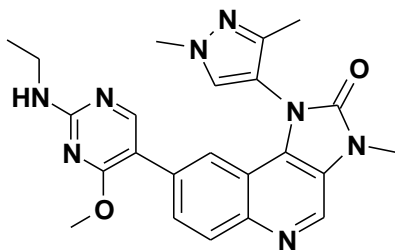


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F, 0,101 ммоль) та пінаколінового ефіру 2,4-диметоксипіримідин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA, 0,119 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,51 хвил. (методика А);  $M+H=446$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 234.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

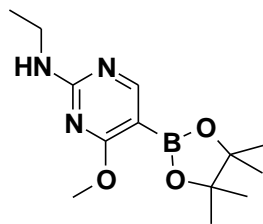
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (M+H)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
234.2	A		8-(2,4-Диметокси-піримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	432	2,43
234.3	G		8-(2,4-Диметокси-піримідин-5-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	460	2,62
234.4	C		8-(2,4-Диметокси-піримідин-5-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	432	2,56

Приклад 235 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-етиламіно-4-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та етил-[4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (стадія 235.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,24 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,16-8,06 (m, 3H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, br, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,36-3,28 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,13 (t, 3H)).

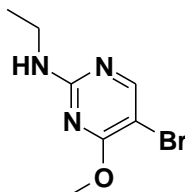
Стадія 235.1.1 Етил-[4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-амін



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-етиламіну (стадія 235.1.2, 0,366 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,91 хвил. (методика А);  $M+H=280$  МС-ЕР).

5

Стадія 235.1.2 (5-Бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-етиламін

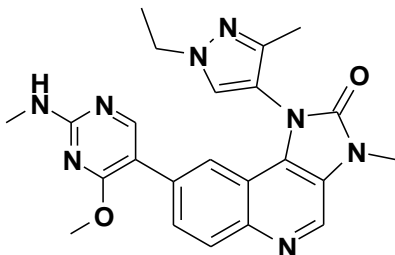


До розчину 5-бром-2-хлор-4-метоксипіримідину (Frontier Scientific, Logan, USA, 0,895 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) при охолодженні в бані з льодом додавали 2 М розчин етиламіну в MeOH (Aldrich, Buchs, Switzerland, 0,492 мл). РС перемішували при 0 °C впродовж 1 години та при КТ впродовж 66 год., потім реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$  від 0 % до 6 %) та після випарювання фракцій, що містять шукану сполуку, отримували майже білу тверду речовину. (ВЕРХ:  $t_R$  2,16 хвил. (методика А);  $M+H=232$ , 234 МС-ЕР).

10

15

Приклад 236 1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(4-метокси-2-метиламінопіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

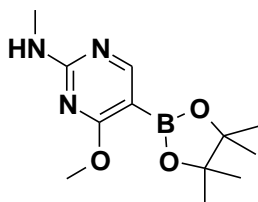


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт F) та [4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-метиламіну (стадія 236.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,19 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,91 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,85 (s, br, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,82 (d, 3H), 1,95 (s, 3H) 1,36 (t, 3H)).

20

25

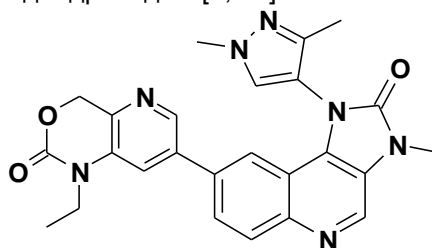
Стадія 236.1.1 [4-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-метиламін



30

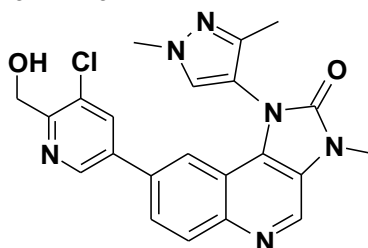
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 235.1.1, з використанням 8 М метиламіну в EtOH (Fluka, Buchs, Switzerland, 0,366 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,69 хвил. (методика А);  $M+H=266$  МС-ЕР).

Приклад 237 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-d][1,3]оксазин-7-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



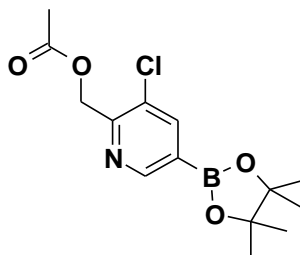
Суміш 3-(трет-бутоксикарбонілетиламіно)-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 155.1.1, 0,107 ммоль) та KCN (0,16 ммоль) в EtOH (0,6 мл) перемішували впродовж 17 годин при 80 °С. РС розбавляли за допомогою EtOAc та промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH від 0 % до 8 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,42 хвил. (методика А); М+Н=470 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 5,40-5,31 (m, 2H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,24 (t, 3H)).

Приклад 238 8-(5-Хлор-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



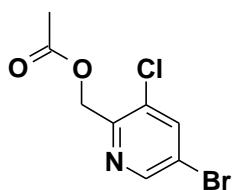
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 169.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 238.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,27 хвил. (методика А); М+Н=435 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,00 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,18-8,11 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 5,30 (t, 1H), 4,67 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

Стадія 238.1.1 3-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 5.1.1, з використанням 5-бром-3-хлорпіридин-2-ілметилового ефіру оцтової кислоти (стадія 238.1.2, 0,306 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,65 хвил. (методика А); М+Н=312 МС-ЕР).

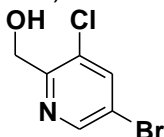
Стадія 238.1.2 5-Бром-3-хлорпіридин-2-ілметиловий ефір оцтової кислоти



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 194.1.2, з використанням (5-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-метанолу (стадія 238.1.3, 0,351 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді масла. (ВЕРХ:  $t_R$  3,04 хвил. (методика А);  $M+H=264$  (характеристики BrCl) МС-ЕР).

5

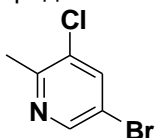
Стадія 238.1.3 (5-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)-метанол



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 190.1.2-3, з використанням 5-бром-3-хлор-2-метилпіридину (стадія 238.1.4, 0,801 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,40 хвил. (методика А);  $M+H=222$ , 244 МС-ЕР).

10

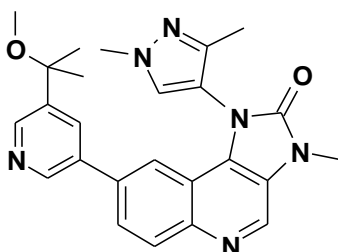
Стадія 238.1.4 5-Бром-3-хлор-2-метилпіридин



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 75.1.5, з використанням 5-бром-2,3-дихлорпіридину (Asymchem Laboratories, Morrisville, NC, USA, 2,182 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеної чорної твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  3,29 хвил. (методика А);  $M+H=206$ , 208 МС-ЕР).

15

Приклад 239 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-метокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

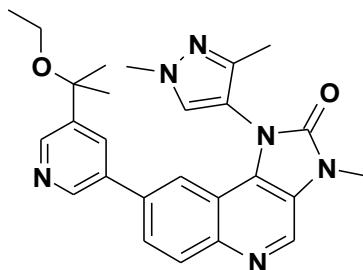


20

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 104, з використанням 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 215.2, 0,121 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді плівки. (ВЕРХ:  $t_R$  2,19 хвил. (методика А);  $M+H=443$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 8,62-8,59 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,54 (s, 6H)).

25

Приклад 240 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-етокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



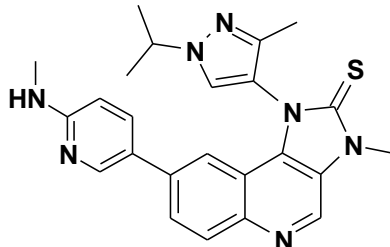
30

Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 104, з використанням 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-



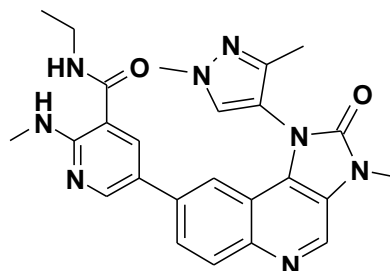
дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 215.2, 0,063 ммоль) та йодетану як заміни для йодметану та отримували шукану сполуку у вигляді плівки. (ВЕРХ:  $t_R$  2,30 хвил. (методика А);  $M+H=457$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,09 (t, 3H)).

Приклад 241 1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-2(3H)-тіон



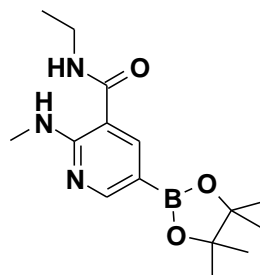
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 128.1, з використанням 1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (приклад 118.1, 0,051 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,44 хвил. (методика А);  $M+H=444$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,11 (s, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,75 (q, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 4,58 (hp, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,79 (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 6H)).

Приклад 242.1 5-[1-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-етил-2-метиламінонікотинамід



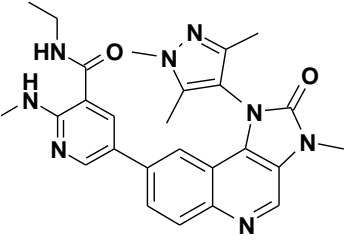
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт А) та N-етил-2-метиламіно-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-нікотинамід (стадія 242.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,17 хвил. (методика А);  $M+H=471$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,11-8,06 (m, 2H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,19 (m, 2H), 2,93 (d, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,15 (t, 3H)).

Стадія 242.1.1 N-Етил-2-метиламіно-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-нікотинамід

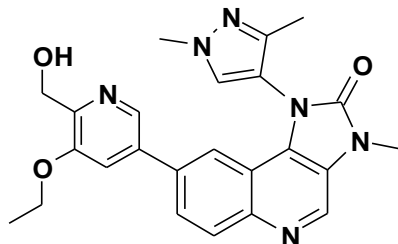


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 227.1.1, з використанням 5-бром-2-метиламінонікотинової кислоти (Princeton BioMolecular Research, Monmouth Junction, NJ, USA) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного коричневого масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ:  $t_R$  1,81 хвил. (методика А);  $M+H=306$  МС-ЕР).

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 242.1, з використанням зазначеного проміжного продукту.

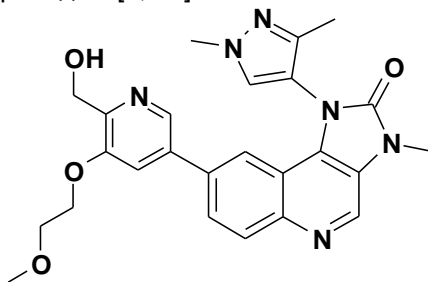
Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
242.2	H		N-Етил-2-метиламіно-5-[3-метил-2-оксо-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-нікотинамід	432	2,43

Приклад 243 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-гідрокси-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



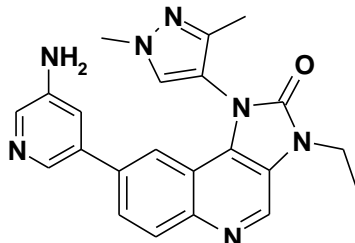
5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 190, з використанням етанолу як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,11 хвил. (методика А); М+Н=445 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,41 (t, 3H)).

10 Приклад 244 1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-гідроксиметил-5-(2-метоксиетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



15 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 190, з використанням 2-метоксиетанолу як заміни для ізопропанолу та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,09 хвил. (методика А); М+Н=475 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,99 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

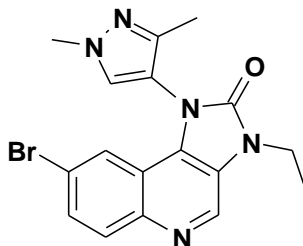
20 Приклад 245 8-(5-Амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-етил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



25 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-етил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія 245.1.1) та пінаколінового ефіру 3-амінопіридин-5-боронової кислоти (Apollo Scientific, Cheshire, United Kingdom) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,02 хвил. (методика А); М+Н=400 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 9,02 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12-

8,07 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,35 (t, 3H)).

Стадія 245.1.1 8-Бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-етил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



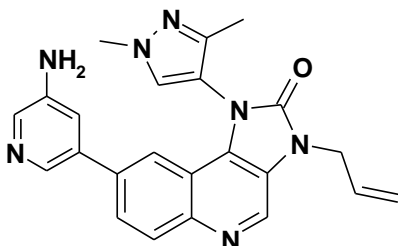
5

До розчину 8-бром-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (стадія А.1, 0,698 ммоль) в ДМФА (5 мл) при охолодженні в бані з льодом додавали 55 % NaH в маслі (1,398 ммоль). PC перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, потім додавали йодетан (0,085 мл) та PC перемішували впродовж 30 хвил. при КТ. PC розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сольовим розчином (2×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок абсорбували на силікагелі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH від 0 % до 3,5 %). Фракції, що містять продукт, випарювали разом та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,41 хвил. (методика А); M+N=386, 388 МС-ЕР).

10

15

Приклад 246 3-Аліл-8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он

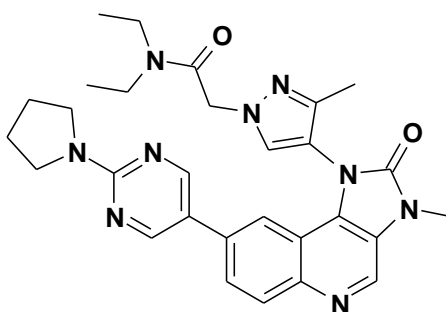


Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 245, з використанням алілброміду (Fluka, Buchs, Switzerland) як заміни для йодетану та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,08 хвил. (методика А); M+N=412 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,26-5,17 (m, 2H), 4,72 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)).

20

Приклад 247.1 N, N-Діетил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(2-піролідин-1-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл}-піразол-1-іл}-ацетамід

25



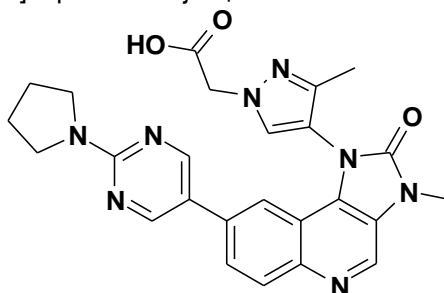
До розчину {3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(2-піролідин-1-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл}-піразол-1-іл}-оцтової кислоти (стадія 247.1.1, 0,12 ммоль) та ДМФА (0,007 мл) в дихлорметані (2 мл) додавали оксалілхлорид (0,36 ммоль) та PC перемішували впродовж 45 хвил. при КТ. Реакцію зупиняли діетиламіном (Riedel-deHaën, Buchs, Switzerland, 2,4 ммоль) та перемішували впродовж 5 хвил. при КТ, потім розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Залишок переносили в MeOH/ДМФА та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять чистий продукт, підлужували за допомогою NaHCO<sub>3</sub>, концентрували, охолоджували до 4 °C та осад фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі та

30

35

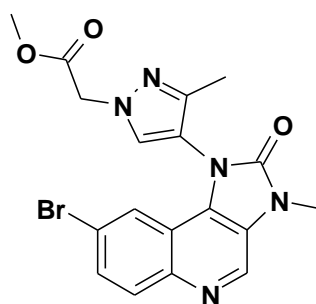
отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,63 хвил. (методика А); М+Н=540 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 5,21-5,04 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,18 (t, 3H), 0,99 (t, 3H)).

5	Стадія	247.1.1	{3-Метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-оцтова кислота
---	--------	---------	---



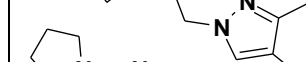
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням метилового ефіру [4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти (стадія 247.1.2) та пінаколінового ефіру 2-(піролідин-1-іл)піримідин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, USA) та після випарювання фракцій, що містять чистий продукт, та заміни трифторацетат-іону на хлорид-іон отримували шукану сполуку у вигляді жовтого гідрохлориду. (ВЕРХ:  $t_R$  2,29 хвил. (методика А);  $M+H=485$ ,  $M-H=483$  МС-ЕР).

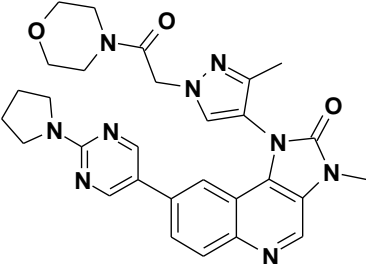
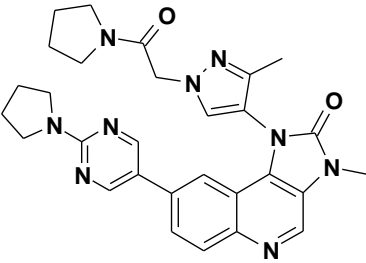
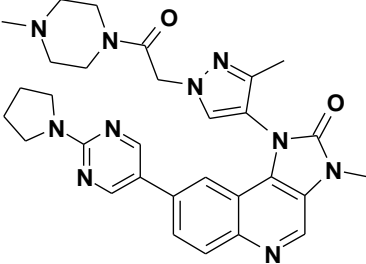
Стадія 247.1.2 Метилловий ефір [4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти



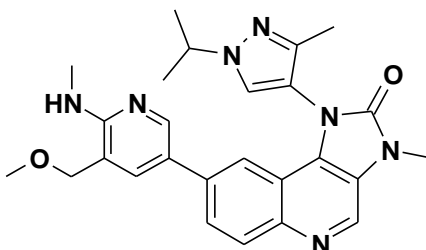
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 245.1.1, з використанням метилового ефіру [4-(8-бром-2-оксо-2,3-дигідроїмідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-3-метилпіразол-1-іл]-оцтової кислоти (стадія 101.1.3, 3,43 ммоль) та йодметану та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,42 хвил. (методика А);  $M+H=430, 432$  МС-ЕР).

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 247.1, з використанням зазначених амінів (Fluka, Buchs, Switzerland).

Приклад	Амін	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ $t_R$ (хвил.)
247.2	азетидин		1-[1-(2-Азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-8-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	524	2,48

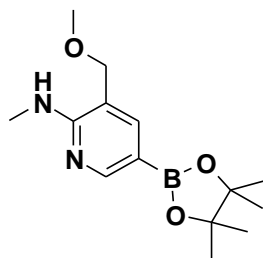
Приклад	Амін	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
247.3	Морфолін		3-Метил-1-[3-метил-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]-8-(2-піролідін-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	554	2,44
247.4	Піролідін		3-Метил-1-[3-метил-1-(2-оксо-2-піролідін-1-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]-8-(2-піролідін-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	538	2,57
247.5	Морфолін		3-Метил-1-[3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]-8-(2-піролідін-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он	567	2,26

Приклад 248.1 1-(1-Ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он



- 5 Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням 8-бром-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-ону (проміжний продукт G) та [3-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламіну (стадія 248.1.1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватої спіненої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,24 хвил. (методика А); М+Н=472 МС-ЕР; <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 6,13 (q, 1H), 4,55 (hp, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,86 (d, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,49-1,45 (m, 6H)).

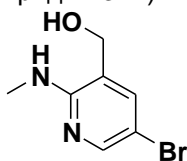
Стадія 248.1.1 [3-Метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламін



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано для стадії 168.1.1, з використанням (5-бром-2-метиламінопіридин-3-іл)-метанолу (стадія 248.1.2) та отримували шукану сполуку у вигляді неочищеного чорного масла. (розкладається за умов проведення ВЕРХ (методика А); М+Н=279 МС-ЕР).

5

Стадія 248.1.2 (5-Бром-2-метиламінопіридин-3-іл)-метанол



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 171, з використанням 6-бром-1,4-дигідропіrido[2,3-d][1,3]оксазин-2-ону (стадія 170.1.3) та отримували шукану сполуку у вигляді твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 1,92 хвил. (методика А); М+Н=217, 219 МС-ЕР).

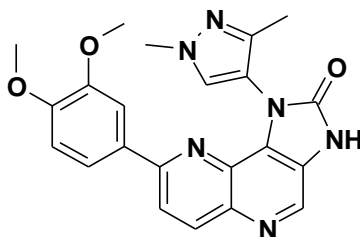
10

Сполуки зазначених нижче прикладів синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 1.1, з використанням [3-метоксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-метиламіну (стадія 248.1.1) та зазначеного проміжного продукту.

Приклад	Проміжний продукт	Структура	Назва сполуки прикладу	МС-ЕР (М+Н)	ВЕРХ t <sub>R</sub> (хвил.)
248.2	F		1-(1-Етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2.18
248.3	A		1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	444	2,12
248.4	K		1-(3-Хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	464	2,27
248.5	H		8-(5-Метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідромідазо[4,5-с]хінолін-2-он	458	2,17

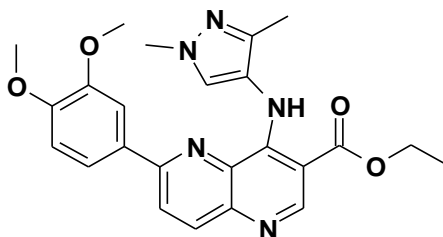
15

Приклад 249 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазаціклопента[а]нафталін-2-он



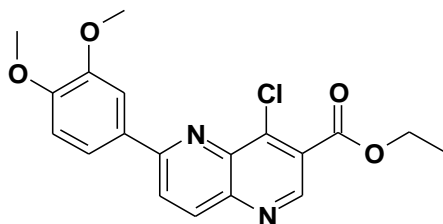
Суміш етилового ефіру 6-(3,4-диметоксифеніл)-4-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іламіно)-[1,5]нафтиридин-3-карбонової кислоти (стадія 249.1.1, 160 мг, 0,358 ммоль) та LiOH 1 М (0,715 мл, 0,715 ммоль) в діоксані (2,6 мл) перемішували при 50 °С впродовж 2,5 год. PC потім реакцію зупиняли 2 М водним розчином HCl (0,36 мл, 0,072 ммоль) та випарювали досуха. Залишок розбавляли толуолом (2,6 мл) та NMP (1,3 мл) та в атмосфері аргону обробляли за допомогою TEA (0,164 мл) та дифенілфосфорилазиду (0,231 мл). PC повторно перемішували при 95 °С впродовж 2,5 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, суспензію потім фільтрували. осад на фільтрі розчиняли в EtOAc (200 мл) та ТГФ (30 мл). Розчин екстрагували сольовим розчином (2×). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,56 хвил. (методика А); M+H=417 МС-ЕР; <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO, 400 МГц) 11,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

Стадія 249.1.1 Етиловий ефір 6-(3,4-диметоксифеніл)-4-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іламіно)-[1,5]нафтиридин-3-карбонової кислоти



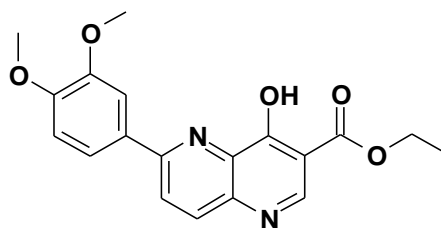
Суміш етилового ефіру 4-хлор-6-(3,4-диметоксифеніл)-[1,5]нафтиридин-3-карбонової кислоти (стадія 249.1.2, 170 мг, 0,456 ммоль), 1,3-диметил-4-амінопіразолу.HCl (ChemCollect, Remscheid, Germany, 85 мг, 0,576 ммоль) та 1,2,2,6,6-пентаметилпіридину (0,292 мл, 1,596 ммоль) в DMA (2 мл) перемішували при 50 °С впродовж 5,5 год. Потім PC охолоджували до КТ та реакцію зупиняли водою, потім екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 2,93 хвил. (методика А); M+H=448 МС-ЕР).

Стадія 249.1.2 Етиловий ефір 4-хлор-6-(3,4-диметоксифеніл)-[1,5]нафтиридин-3-карбонової кислоти



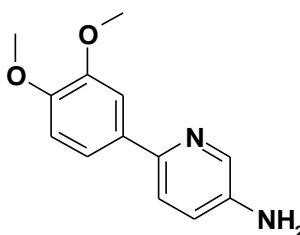
Суміш етилового ефіру 6-(3,4-диметоксифеніл)-4-гідрокси-[1,5]нафтиридин-3-карбонової кислоти (стадія 249.1.3, 493 мг, 1,391 ммоль) з POCl<sub>3</sub> перемішували при 125 °С впродовж 1,5 год. Потім PC випарювали досуха. Залишок реакційної суміші нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Суспензію фільтрували, осад на фільтрі промивали водою та сушили у вакуумній сушильній шафі та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. Використовували на наступній стадії без додаткового очищення. (ВЕРХ: t<sub>R</sub> 3,80 хвил. (методика А); M+H=373 МС-ЕР).

Стадія 249.1.3 Етиловий ефір 6-(3,4-диметоксифеніл)-4-гідрокси-[1,5]нафтиридин-3-карбонової кислоти



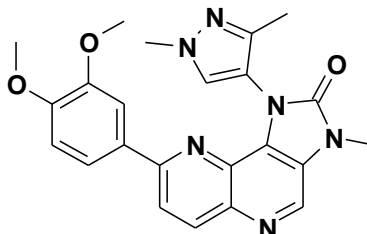
Суміш 6-(3,4-диметоксифеніл)-піридин-3-іламіну (стадія 249.1.4, 2,0 г, 8,69 ммоль) та діетилетоксиметиле́нмалонату (Aldrich, Buchs, Switzerland, 2,087 мл, 10,42 ммоль) в о-ксилолі (22 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 150 °С впродовж 45 хвил. та при 250 °С впродовж 9 год. РС охолоджували до КТ та кристалізували з діетилового ефіру. Суспензію фільтрували та осад на фільтрі повторно розтирали з гарячим EtOAc та потім охолоджували в морозильнику. Суспензію повторно фільтрували. осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc та сушили у вакуумній сушильній шафі та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. Використовували на наступній стадії без додаткового очищення. (ВЕРХ:  $t_R$  2,58 хвил. (методика А); М+Н=355 МС-ЕР).

Стадія 249.1.4 6-(3,4-Диметоксифеніл)-піридин-3-іламін



До суміші 2-(3,4-диметоксифеніл)-5-нітропіридину (Interchim, Montlucon, France, 2,85 г, 10,95 ммоль) з MeOH (27 мл) та ТГФ (27 мл) додавали каталізатор Ni Ренея (1,10 г, 10,95 ммоль) та струшували в атмосфері водню при КТ впродовж 15 год. Потім РС фільтрували через целіт, каталізатор промивали за допомогою MeOH та фільтрат випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,22 хвил. (методика А); М+Н=231 МС-ЕР).

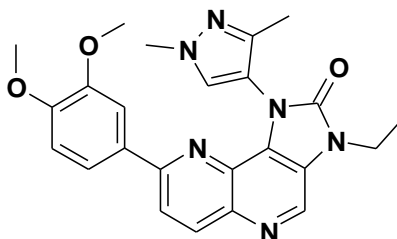
Приклад 250 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазазациклопента[а]нафталін-2-он



Суміш 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазазациклопента[а]нафталін-2-ону (приклад 249, 50 мг, 0,120 ммоль) та NaH 55 % (8 мг, 0,183 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) перемішували при КТ впродовж 20 хвил. Потім додавали йодметан (0,011 мл, 0,180 ммоль) та РС перемішували при КТ впродовж 2,25 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , потім суспензію фільтрували, осад на фільтрі промивали водою та сушили у вакуумній сушильній шафі та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,67 хвил. (методика А); М+Н=431 МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)).

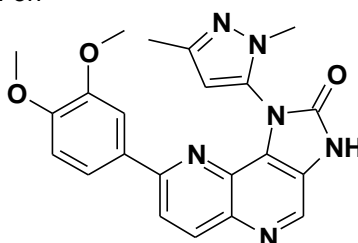
Приклад 251 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-етил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазазациклопента[а]нафталін-2-он





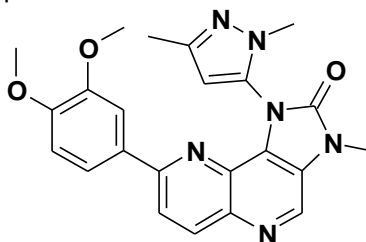
Суміш 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-ону (приклад 249, 50 мг, 0,120 ммоль) та NaH 55 % (8 мг, 0,183 ммоль) в ДМФА перемішували при КТ впродовж 25 хвил. Потім додавали йодетан (0,015 мл, 0,186 ммоль) та РС перемішували при КТ впродовж 5,5 год. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , потім суспензію фільтрували, осад на фільтрі промивали водою та сушили у вакуумній сушильній шафі та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,74 хвил. (методика А);  $M+N=445$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,03 (s, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,37 (t, 3H)).

Приклад 252 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он



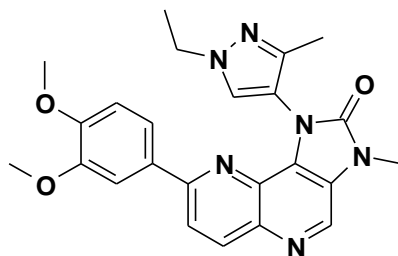
Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 249, з використанням 2,5-диметил-2Н-піразол-3-іламіну (Aldrich, Buchs, Switzerland, 130 мг, 1,170 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,73 хвил. (методика А);  $M+N=417$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 11,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)).

Приклад 253 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 250, з використанням 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-ону (приклад 252, 37 мг, 0,088 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,90 хвил. (методика А);  $M+N=431$  МС-ЕР;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 9,03 (s, 1H), 8,43-8,35 (m, 1H), 8,29-8,22 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)).

Приклад 254 8-(3,4-Диметоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он



Шукану сполуку синтезували аналогічно тому, як описано в прикладі 250, з використанням 1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іламіну.HCl (ChemCollect, Remscheid, Germany, 95 мг, 0,587 ммоль) та отримували шукану сполуку у вигляді світло-жовтої спіненої речовини. (ВЕРХ:  $t_R$  2,74 хвил. (методика А);  $M+H=445$  МС-ЕР;  $^1H$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) 8,98 (s, 1H), 8,41-8,32 (m, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,46-1,35 (m, 3H)).

Фізико-хімічні характеристики

Фізико-хімічні характеристики, що відносяться до всмоктування сполуки, такі як розчинність та проникність мембран для цих сполук, переважно при реакції середовища, близькій до нейтральної, можна визначити за методикою, описаною у публікації L. ZHOU et al. у JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 96, NO. 11, p. 3052-3071 (2007), для розчинності при pH 6,8 та за методикою, описаною у публікації F. Wohnsland and B. Faller in Journal of Medicinal Chemistry Vol 44, p. 923-930 (2001), - паралельне дослідження проникності штучної мембрани (PAMPA) при pH 6,8.

Нижче приведені приклади значень розчинності, отримані при pH 6,8 для сполук формули (I):

Розчин-ність	4	15	3	466	10	2	8	49	22	3
Приклад	150.2	189	37.1	58.5	1.8	79	199	107	234.2	146.5
Розчин-ність	3	84	2	43	10	7	11	92	10	4
Приклад	211.2	183	1.3	212.2	169.3	29.2	52	244	103.2	51.2
Розчин-ність	>486	10	>458	5	217	14	5	3	129	>429
Приклад	56.2	180.2	158.2	1.5	213.1	237	142.3	29.1	245	169.2
Розчин-ність	4	5	2	3	4	414	136	>403	410	2
Приклад	2.2	122	154.1	118.1	240	217	88.2	106	87.1	28.3
Розчин-ність	41	242	2	13	2	>429	11	35	42	4
Приклад	73	26	3.6	234.3	40	158.1	180.1	75	10.2	104
Розчин-ність	>473	128	70	4	9	17	17	21	5	36
Приклад	195.2	115	118.4	167	30.2	132	185.1	215.3	250	140.1
Розчин-ність	16	14	3	14	3	400	150	>417	9	36
Приклад	202	218	28.2	56.4	35	164	193	142.1	28.1	6.4
Розчин-ність	8	30	33	>431	41	2	37	439	>459	240
Приклад	74	118.2	49	141.1	37.3	27.1	72	195.1	195.3	18
Розчин-ність	14	>513	3	65	75	4	47	24	>502	164
Приклад	41	87.5	53.1	123	146.4	3.5	121	168.2	90.2	54.1
Розчин-ність	3	2	18	7	>485	3	>428	8	16	5
Приклад	64	140.2	8.1	2.3	242.2	148.4	215.2	46	249	190
Розчин-ність	6	76	164	102	5	>435	6	5	8	16
Приклад	1.7	60.2	135	16.2	15.3	54.2	153.1	242.1	61	224.2
Розчин-ність	43	3	6	37	2	3	16	2	2	133
Приклад	243	88.1	146.2	37.4	220.1	69	56.5	32.1	11	81.2
Розчин-ність	125	7	15	361	433	9	7	355	>472	59
Приклад	239	253	3.1	197.1	161	9	5.2	37.2	155.3	176
Розчин-ність	33	7	427	445	40	>444	47	13	>486	13
Приклад	166.1	4.2	137	210	53.2	59.1	70	149.1	175.3	91
Розчин-ність	5	10	2	>428	2	12	413	38	58	>456
Приклад	150.1	15.1	209	16.3	141.2	251	231	103.1	234.1	162
Розчин-ність	4	26	4	25	2	9	27	8	16	39
Приклад	17.3	138	8.2	56.1	29.3	7.2	58.4	186	23.1	12
Розчин-ність	>487	32	219	>457	62	19	3	>500	8	>484

Приклад	85.2	17.2	84.1	215.1	155.4	43.1	4.7	3.12	184	139
Розчин-ність	72	44	18	>472	>444	55	81	>473	45	>385
Приклад	133	144.3	207	157	159	212.1	17.1	3.11	23.2	45.1
Розчин-ність	>544	>434	21	>399	71	14	>443	11	141	14
Приклад	93.2	146.1	149.2	230	4.3	168.3	215.4	233	136	51.5
Розчин-ність	41	300	26	194	5	6	>512	4	5	50
Приклад	6.2	56.3	3.10	32.2	224.1	85.1	205	30.1	252	2.4
Розчин-ність	44	>443	>486	5	>384	8	76	6	>472	8
Приклад	188	105	63	141.3	10.1	206.1	85.3	125.1	206.2	2.1
Розчин-ність	3	32	75	104	30	2	3	225	>428	10
Приклад	3.7	108	98.2	3.3	113	110	158.3	197.2	58.1	98.3
Розчин-ність	10	3	56	16	27	12	74	2	8	24
Приклад	45.2	89	247.2	220.3	192	203	130	99	173	163
Розчин-ність	31	28	>442	53	12	133	4	8	237	7
Приклад	65	179	165	14	100	208	93.1	98.1	160.2	4.5
Розчин-ність	2	>455	65	>442	>458	65	3	4	13	21
Приклад	66	126	1.6	87.3	155.2	3.9	5.1	27.2	2.5	129
Розчин-ність	13	73	>415	289	11	222	6	3	4	25
Приклад	38	155.1	21.1	169.1	172	87.2	4.6	116	1.4	24
Розчин-ність	>414	15	21	>459	386	35	336	6	25	246
Приклад	16.4	16.5	221.1	196.2	127	175.1	4.1	58.3	178	84.2
Розчин-ність	4	8	2	3	5	7	6	3	13	3
Приклад	45.3	44	48	187	51.1	92	59.2	2.7	76	109
Розчин-ність	2	2	>481	71	243	83	92	4	56	>441
Приклад	3.4	67	144.1	15.2	191.2	232	148.1	148.2	182	228
Розчин-ність	2	4	>473	69	3	7	2	61	75	94
Приклад	125.2	152.2	191.1	247.1	117	102	236	114	16.1	194.2
Розчин-ність	21	5	11	2	3	>486	169	44	129	32
Приклад	118.3	171	51.4	2.8	211.1	87.4	177.1	196.1	194.1	160.1
Розчин-ність	3	75	315	>469	4	479	8	>458		
Приклад	55	246	1.9	96	131	177.2	238	156		

Нижче приведені приклади значень проникності,  $\log Pe$ , для сполук формули (I):

Log Pe	-3,6	-3,8	-3,8	-3,9	-3,6	-3,4	-3,9	-4,9	-4,4	-4
Приклад	146.5	27.1	51.1	28.1	37.1	92	3.8	196.1	160.1	248.1
Log Pe	-4,4	-4,3	-3,9	-4,7	-4,6	-3,6	-3,9	-3,7	-3,8	-3,7
Приклад	248.5	189	206.2	150.2	7.2	2.3	28.2	4.6	27.2	84.1
Log Pe	-4	-3,9	-3,9	-4,8	-4,5	-4,7	-3,9	-5	-4,4	-3,5
Приклад	51.3	9	141.3	148.1	141.2	182	250	200	53.1	42
Log Pe	-4,6	-4,7	-4,7	-4,7	-4,5	-3,9	-3,8	-4,8	-4,9	-3,9
Приклад	248.3	24	87.4	135	30.1	2.5	8.1	190	179	173
Log Pe	-3,7	-3,9	-3,7	-4	-4,9	-4	-4,7	-4,7	-4,9	-4,5
Приклад	201	60.1	186	4.4	32.2	5.2	191.1	89	10.1	203
Log Pe	-3,8	-3,8	-3,6	-4,4	-5	-3,8	-3,9	-4,5	-3,9	-3,8
Приклад	113	1.3	90.2	164	103.2	130	146.2	156	4.9	25.4
Log Pe	-3,7	-3,6	-3,9	-4,1	-4,7	-3,8	-4,5	-3,9	-3,7	-4,7
Приклад	2.6	3.11	153.2	209	220.1	234.4	31	85.1	3.5	87.3
Log Pe	-3,9	-3,9	-3,5	-3,9	-4	-3,9	-4,2	-4,1	-4,2	-4,1
Приклад	98.3	98.1	3.4	144.1	19	144.2	53.2	252	161	44
Log Pe	-4,4	-4,7	-4	-4,4	-4,5	-4,8	-3,8	-5	-4,2	-3,8
Приклад	220.3	142.3	61	86	148.3	87.1	128.2	148.2	248.2	98.2
Log Pe	-3,7	-4,9	-3,8	-3,8	-4,6	-4,1	-4,2	-3,3	-4	-3,6
Приклад	13	127	4.1	90.1	25.3	66	132	1.4	4.5	93.1
Log Pe	-3,7	-3,7	-4	-3,9	-4,2	-4,5	-4,6	-4,8	-3,8	-3,9
Приклад	1.2	3.3	146.4	165	221.2	220.2	86.2	136	55	29.1
Log Pe	-5,6	-4	-5	-3,7	-3,8	-3,9	-4	-3,9	-4,7	-4,6
Приклад	93.2	140.2	115	1.7	2.7	3.1	6.3	167	17.3	195.2

Log Pe	-4	-3,8	-4,4	-4,1	-3,7	-3,7	-3,7	-3,8	-4,8	-4,1
Приклад	206.1	145.2	248.4	197.2	8.2	146.3	58.4	1.5	54.2	38
Log Pe	-3,6	-4,6	-3,8	-3,8	-4	-3,8	-5	-4,3	-4,3	-4,2
Приклад	79	233	58.1	82	28.3	56.3	137	240	6.2	150.1
Log Pe	-3,8	-4,6	-4,7	-3,9	-4,9	-4,1	-3,8	-4,4	-3,8	-4,9
Приклад	58.2	104	178	148.4	180.2	1.8	25.5	56.1	35	194.1
Log Pe	-4,6	-4,6	-3,8	-4,4	-3,8	-3,8	-3,8	-4,8	-4,2	-3,9
Приклад	5.1	236	2.8	116	2.4	234.3	6.4	52	184	4.3
Log Pe	-4,9	-3,7	-3,7	-4,3	-3,7	-3,7	-4,8	-4,4	-4,2	-4,6
Приклад	177.2	187	153.1	119	144.3	131	172	30.2	234.1	239
Log Pe	-4,3	-4,6	-4,3	-4,2	-4,8	-4	-3,4	-4,5	-4,1	-5,5
Приклад	183	242.1	249	157	12	29.2	154.2	34	162	211.2
Log Pe	-3,9	-4	-4,3	-4,2	-3,7	-5	-3,8	-3,5	-3,6	-3,6
Приклад	128.1	1.6	213.1	20	37.2	65	50	202	4.8	51.5
Log Pe	-5	-3,7	-4,5	-4,4	-3,7	-4,1	-4	-4,1	-5,2	-4,8
Приклад	197.1	58.3	114	118.1	4.2	191.2	105	154.1	177.1	37.4
Log Pe	-4	-3,9	-4,5	-4	-4,4	-3,9	-3,4	-3,4	-4	-3,9
Приклад	94	85.2	18	11	176	251	3.6	83	1.9	4.7
Log Pe	-4,1	-3,8	-4,6	-4,6	-4	-3,8	-4,8	-4,7	-3,7	-3,8
Приклад	3.2	3.7	160.2	25.1	29.3	56.5	118.5	87.2	91	97
Log Pe	-4,1	-4,5	-3,8	-4,8	-4,5	-3,6	-4,6	-4,3	-4	-3,3
Приклад	146.1	221.1	2.1	59.2	141.1	174	234.2	242.2	56.4	6.1
Log Pe	-3,8	-3,8								
Приклад	84.2	84.2								

Значення проникності, виражені в  $10^{-6}$  см/с, для сполук формули (I) для деяких прикладів підтверджені за допомогою дослідження проникності клітин CaCo2 від апікальної до базальної (A-B):

5

Pe A-B	6,0	20,5	29,4	35,1	39,7	29,9	33,5	29,7	7,7	15,8
Приклад	96	104	252	4.1	56.1	87.2	54.2	6.4	102	197.1
Pe A-B	17,0	26,7	5,6	35,5	21,0	26,4	24,0	15,9	28,6	22,1
Приклад	136	84.1	16.2	234.1	3.3	84.2	12	118.4	3.1	249
Pe A-B	30,5	21,5	31,6	7,8	29,1	26,1	18,4	31,2	17,0	10,9
Приклад	58.1	2.7	1.6	175.1	146.1	189	28.1	3.5	87.1	155.2
Pe A-B	27,8	5,9	16,1	28,6	38,4	26,6	13,9	14,8	16,0	
Приклад	3.7	215.1	4.5	1.8	2.5	6.2	159	3.9	179	

Проходження через шкіру

Характеристики проникності шкіри/проходження через шкіру для двох типових сполук, запропонованих в даному винаході, визначені наступним чином:

10

Дослідження in vitro для визначення характеристик проникності шкіри/проходження через шкіру

Сполуки у вигляді 0,5 % розчинів в пропіленгліколі наносили на шкіру свиней, закріплену в статичних дифузійних комірках типу Франца. Після впливу впродовж 48 годин визначали концентрації в шкірі (після видалення рогового шару) та в приймачі.

15

Проникності шкіри/проходження через шкіру in vitro

Приклад	Шкіра	Композиція	Концентрація [%]	Концентрація в шкірі [мкг/г]	Швидкість проникнення [нг/см <sup>2</sup> /год.]
84.1	Свині +	ПГ	0,5	6,4±3,5	< 0,4
58.1	Свині +	ПГ	0,5	9,3±6,2	0,5±0,3

Приведені середні значення ± стандартне відхилення для 3 визначень; +: шкіра 4-місячних свиней, вирощених на фермі (Landrace X Deutsches Edelschwein).

20

ПГ: пропіленгліколь

На завершення слід відмітити, що обидві сполуки добре проникають в шкіру свині (шкіра свині за бар'єрними характеристикам та будові подібна до шкіри людини) *in vitro*, тоді як швидкість проникнення через шкіру свині є низькою, що вказує на низький системний вплив.

Дослідження *in vivo* для визначення проникності в дерму свині при місцевому впливі

5 На ділянки невеликої площі (4 см<sup>2</sup>) шкіри дорсолатеральної частини спини молодих домашніх свиней наносили 0,5 % розчини та потім через різні проміжки часу (1-8 год.) визначали вміст лікарського засобу. Вирізали шматки шкіри з розташованими в центрі підданими впливу ділянками та на ці ділянки на 1 хвил. поміщали нагріті металічні блоки для відділення епідермісу від дерми. Після видалення розрихлених шарів епідермісу, з підданої впливу та позбавленої епідермісу шкіри за допомогою дерматому отримували шари дерми товщиною 1 мм. З цих шарів вирізали зразки діаметром 6 мм та концентрацію досліджуваної сполуки визначали за допомогою РХ/МС. Описану процедуру проводили, уникаючи забруднення зразків дерми сполукою, що знаходиться на поверхні епідермісу.

10 В представленій нижче таблиці приведені значення ППК для засобів, запропонованих в даному винаході, для дерми свині при впливі на шкіру в зазначених композиціях (n=8).

Фармакокінетика шкіри *in vivo*

Приклад	Дерма	Композиція	Концентрація [%]	ППК (0-8 год.) [мкг*ч/год.]
84.1	Свині	ПГ/ЕтОН 7:3	0,5	2,8±1,0
58.1	Свині	ПГ/ЕтОН 7:3	0,5	3,7±1,3

Приведені середні значення ± стандартне відхилення для 8 визначень.

20 ПГ: пропіленгліколь

ЕтОН: етанол

ППК означає площу під кривою та є терміном, добре відомим в клінічній фармакології. Значення ППК характеризує повне попадання засобу за певний проміжок часу.

На завершення слід відмітити, що обидві сполуки після одного нанесення добре проникають в шкіру свині *in vivo*, що підтверджує дані *in vitro*, описані вище.

25 Біологічна активність

Ефективність сполук формули I та їх солей як інгібіторів кінази PI3 можна продемонструвати наступним чином:

30 Реакцію кінази проводять в кінцевому об'ємі, рівному 50 мкл/лунку, в 96-лунковому планшеті COSTAR половинної площі. Кінцеві концентрації АТФ (аденозинтрифосфат) та фосфатидилінозиту при аналізі становлять 5 мкМ та 6 мкг/мл відповідно. Реакцію ініціюють шляхом додавання кінази PI3, наприклад, кінази PI3.

p110β. В лунки додають наступні компоненти для проведення аналізу:

- 10 мкл Досліджуваної сполуки в 5 % ДМСО на лунку в стовпці 2-1.

35 - Повну активність визначають шляхом додавання 10 мкл 5 об./об. % ДМСО в перші 4 лунки стовпцю 1 та останні 4 лунки стовпцю 12.

- Фон визначають шляхом додавання 10 мкМ контрольної сполуки в останні 4 лунки стовпцю 1 та перші 4 лунки стовпцю 12.

- Для кожного планшету готують 2 мл "суміші для аналізу":

40 1,912 мл буферу для аналізу HEPES (N-2-гідроксиетилпіперазин-N-2-етансульфонова кислота)

8,33 мкл 3 мМ вихідного розчину АТФ, що приводить до кінцевої концентрації, рівної 5 мкМ/лунку

1 мкл [<sup>33</sup>P]АТФ, що приводить до активності, рівної 0,05 мкКи/лунку

45 30 мкл 1 мг/мл вихідного розчину ФІ, що приводить до кінцевої концентрації, рівної 6 мкг/мл/лунку

5 мкл 1 М вихідного розчину MgCl<sub>2</sub>, що приводить до кінцевої концентрації, рівної 1 мМ/лунку

- в кожен лунку додають 20 мкл суміші для аналізу.

50 - 2 мл "Суміші ферментів" готують для кожного планшету (x мкл PI3 кінази p110β в 2 мл кіназного буферу). "Суміш ферментів" тримають на льоду під час додавання в планшети для аналізу.

- 20 мкл/лунка "Суміші ферментів" додають для ініціювання реакції.

- Потім планшет інкубують при кімнатній температурі впродовж 90 хвил.

55 - Реакцію зупиняють шляхом додавання 50 мкл/лунку суспензії гранул WGA-SPA (гранули для проксимально-сцинтиляційного аналізу, на які нанесений аглютинін зародків пшениці).

- Планшет для аналізу герметизують за допомогою термогерметику TopSeal-S для планшетів мікроаналізу, виготовлених з полістиролу PerkinElmer LAS (Deutschland) GmbH, Rodgau, Germany) та інкубують при кімнатній температурі впродовж не менше 60 хвил.

5 - Потім планшет для аналізу центрифугують при 1500 об/хвил. впродовж 2 хвил. за допомогою стільникової центрифуги Jouan (Jouan Inc., Nantes, France).

- Для планшета для аналізу проводять підрахунок активності лічильником Packard TopCount, кожну лунку обраховують впродовж 20 с.

\*Об'єм ферменту залежить від ферментативної активності використовуваної партії.

10 В більш переважному аналізі реакцію кінази проводять в кінцевому об'ємі, рівному 10 мкл/лунку, в малооб'ємних незв'язуючих чорних 384-лункових планшетах CORNING (Cat. No. #3676). Кінцеві концентрації АТФ та фосфатидилінозиту (ФІ) при аналізі рівні 1 мкМ та 10 мкг/мл відповідно. Реакцію ініціюють шляхом додавання АТФ.

В кожну лунку додають наступні компоненти для проведення аналізу:

15 50 нл/лунку досліджуваних сполук в 90 % ДМСО, в стовпці 1-20, 8 концентрацій (1/3 та 1/3,33 стадії серійного розведення) по одному разу.

- Нижній контрольний зразок: 50 нл 90 % ДМСО в половину лунок стовпців 23-24 (кінцеве значення 0,45 %).

20 - Верхній контрольний зразок: 50 нл еталонної сполуки (наприклад, сполуки прикладу 7 в WO 2006/122806, яка включена в даний винахід як посилання) в другу половину лунок стовпців 23-24 (кінцеве значення 2,5 мкМ).

- Стандарт: 50 нл зазначеної вище еталонної сполуки, розведеної, як досліджувані сполуки в стовпці 21-22

- Для кожного аналізу готують 20 мл "буфера":

25 200 мкл 1М TRIS (трис(гідроксиметил)амінометан) HCl pH 7,5 (кінцеве значення 10 мМ)

60 мкл 1М MgCl<sub>2</sub> (кінцеве значення 3 мМ)

500 мкл 2М NaCl (кінцеве значення 50 мМ)

100 мкл 10 % CHAPS (3-((3-холамідопропіл)диметиламоній)-1-пропансульфонова кислота) (кінцеве значення 0,05 %)

30 200 мкл 100 мМ ДТТ (дитіотреїтол) (кінцеве значення 1 мМ)

18,94 мл води, очищеної з видаленням наночасток

- Для кожного аналізу готують 10 мл "ФІ":

200 мкл 1мг/мл L-альфа-фосфатидилінозиту (Liver Bovine, Avanti Polar Lipids Cat. No. 840042C молекулярна маса = 909,12) в 3 % октилглікозиді (кінцеве значення 10 мкг/мл)

9,8 мл "буфера"

35 - Для кожного аналізу готують 10 мл "АТФ":

6,7 мкл 3 мМ вихідного розчину АТФ, що приводить до кінцевої концентрації, рівної 1 мкМ/лунку

10 мл "буфера"

40 - Для кожного аналізу готують 2,5 мл кожної конструкції PI3K в "ФІ" при наступній кінцевій концентрації:

10 нМ PI3K альфа BV-1075

25 нМ бета BV-949

10 нМ дельта BV-1060

150 нМ гама BV-950

45 - 5 мкл "ФІ/PI3K" додають в кожну лунку.

- 5 мкл "АТФ" додають в кожну лунку для ініціювання реакції.

- Потім планшети інкубують при кімнатній температурі впродовж 60 хвил. (альфа, бета, дельта) або 120 хвил. (гама).

- Реакцію зупиняють шляхом додавання 10 мкл Кінази-Glo (Promega Cat. No. #6714).

50 - Для планшетів для аналізу через 10 хвил. проводять підрахунок активності зчитуючим пристроєм Synergy 2 (BioTek, Vermont USA) при часі інтегрування 100 мс та чутливістю, встановленою в положення 191.

55 - Результати: Для верхнього контрольного зразку отримане значення, рівне приблизно 60000 імпульсів та для нижнього контрольного зразку отримане значення, рівне 30000 або менше

- Це дослідження люмінесценції приводить до підходящого значення відношення Z", рівного від 0,4 до 0,7

Значення Z" є універсальною характеристикою надійності аналізу. Значення Z", рівне від 0,5 до 1,0, вважається прекрасним.

60 Для цього аналізу зазначені конструкції PI3K готують наступним чином:

## МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ:

Дві різні білкові конструкції, BV 1052 та BV 1075, використовують для генерації білків РІЗ кінази для скринінгу сполуки.

PI3K $\alpha$  BV-1052 p85(iSH2)-Gly линкер-p110a(D20aa)-C-кінцева мітка His

5 Генерують продукти ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) для внутрішнього домену SH2 (iSH2) субодиноці r85 та для субодиноці p110-а (з делецією перших 20 амінокислот) та їх зливають за допомогою ПЛР, що перекривається.

Продукт іSH2 ПЛР генерують з першої нитки кДНК спочатку з використанням праймерів

10 gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID NO: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3") (SEQ ID NO: 2). Потім за допомогою другої реакції ПЛР Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) рекомбінацію сайтів AttB1 та послідовності лінкерів додають до 5'-кінця та 3'-кінця фрагменту p85 iSH2 відповідно з використанням праймерів

15 gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-  
GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID NO: 3) <sub>Ta</sub>

gwG152-p04 (5'-TACCATAA<sup>+</sup>TTCCACCACCACCACCGAAATTCCCCCTGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3'') (SEQ ID NO: 4).

Фрагмент р110-а також генерують з першої нитки кДНК, спочатку з використанням праймерів

gwG152-p01 (5'- CTAGTGG AATGTTTACTACCAAATGG-3") (SEQ ID NO: 5) та

20      qwG152-p02 (5'- GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3") (SEQ ID NO: 6).

В наступній ПЛР реакції лінкерну послідовність та гістидинову мітку додають до 5'-кінця та 3'-кінця фрагменту p110-а відповідно з використанням праймерів

gw152-p03 (5'-GGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTATGGTAC-TAGTGGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3") (SEQ ID NO: 7) ra

25 gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGA TGGTGATGTGCTCCGTTCAATGC-  
CATGCTGTTTAATTGTGT-3'") (SEQ ID NO: 8).

Білок злиття p85-iSH2/p110-а збирають за допомогою третьої реакції ПЛР за допомогою лінкерів, що перекриваються, на 3'-кінці фрагменту iSH2 та 5'-кінці фрагменту p110-а з використанням зазначеного вище праймеру qwG130-p03 та праймеру, що містить гістидинову

30 мітку, що перекривається, та рекомбінантні послідовності AttB2

(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGA  
TGCTCC-3") (SEQ ID NO: 9).

Цей кінцевий продукт рекомбінують за допомогою (Invitrogen) OR реакції в донорний вектор pDONR201 для генерації вихідного клону ORF318. Цей клон перевіряють шляхом секвенування та використовують в Gateway LR реакції для переносу вставки в модифікований за допомогою Gateway вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) для генерації вектору експресії LR410 бакуловірусу.

PI3K $\alpha$  BV-1075 p85(iSH2)-12 XGly линкер-p110 $\alpha$ (D20aa)-C-кінцева мітка His

Конструкцію для бакуловірусу *Vaculovirus* BV-1075 генерують за допомогою тристадійної лігації, що включає фрагмент р85 та фрагмент р110-а, клоновані в вектор рBlueBac4.5. Фрагмент р85 отримують з плазміди р1661-2, гідролізованої за допомогою *Nhe*/*Spe*. Фрагмент р110-а отримують з LR410 (див. вище) у вигляді фрагменту *Spe*I/*Hind*III. Клонуючий вектор рBlueBac4.5 (*Invitrogen*) гідролізують за допомогою *Nhe*/*Hind*III. Це приводить до конструкції PED 153.8

Компонент p85 (iSH2) генерують за допомогою ПЛР з використанням ORF 318 (описаний  
45 вище) як шаблон та одного прямого праймеру

KAC1028 (5'- GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATATACC) (SEQ ID NO: 10)

та двох зворотних праймерів,

KAC1029 (5'- GCCTCCACACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTC).

(SEQ ID NO: 11) та

50 KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC).

(SEQ ID NO: 12).

Ці два зворотних праймери перекриваються та включають лінкер 12x Gly та N-кінцеву послідовність гену p110a в сайт SpeI. Лінкер 12x Gly слугує для заміни лінкеру в конструкції BV1052. Фрагмент ПЛР клонують в pCR2.1 TOPO (Invitrogen). Встановлено, що з отриманих клонів p1661-2 є коректним. Цю плазмідну гідролізують за допомогою Nhe та SpeI та отриманий фрагмент виділяють за допомогою гелю та очищують для субклонування.

Клонуючий р110-а фрагмент генерують шляхом ферментативного гідролізу клону LR410 (див. вище) за допомогою Spe I та HindIII. Сайт SpeI знаходиться в кодуєчому регіоні гену р110а. Отриманий фрагмент виділяють за допомогою гелю та очищують для субклонування.

Клонуючий вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) отримують шляхом ферментативного гідролізу за допомогою Nhe та HindIII. Вирізаний вектор очищують на колонці Qiagen (Quiagen N.V, Venlo, Netherlands) та потім дефосфорилують лужною фосфатазою кишечнику теля (ФКТ) (New England BioLabs, Ipswich, MA). Після закінчення реакції з ФКТ вирізаний вектор повторно

очищують на колонці та отримують кінцевий вектор. За допомогою лігازی Roche Rapid та у

відповідності з інструкціями виробника проводять 3-стадійну лігацію.

РІЗКВ BV-949 р85(iSH2)-Gly лінкер-р110b(повнорозмірний)-С-кінцева мітка His

Генерують продукти ПЛР для внутрішнього домену SH2 (iSH2) субодиниці р85 та повнорозмірної субодиниці р110-b та проводять злиття за допомогою ПЛР, що перекривається.

Продукт iSH2 ПЛР генерують з першої нитки кДНК спочатку з використанням праймерів gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID NO: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3") (SEQ ID NO: 2). Потім за допомогою другої реакції ПЛР Gateway (Invitrogen) рекомбінацію сайтів AttB1 та послідовності лінкерів додають до 5'-конця та 3'-конця фрагменту р85 iSH2 відповідно з використанням праймерів

gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID NO: 3) та gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAAAT-GCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3") (SEQ ID NO: 13).

Фрагмент р110-b також генерують з першої нитки кДНК спочатку з використанням праймерів gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3") (SEQ ID NO: 4).

який містить лінкерні послідовності та 5'-кінець р110-b та

gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG-3") (SEQ ID NO: 14).

який містить послідовності 3'-кінця р110-b, злитого з гістидиновою міткою.

Білок злиття р85-iSH2/р110-b збирають за допомогою реакції ПЛР лінкерів, що перекривається, на 3'-кінці фрагменту iSH2 та 5'-кінці фрагменту р110-b з використанням зазначеного вище праймеру gwG130-p03 та праймеру, що містить гістидинову мітку, що перекривається, та рекомбінантні послідовності (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCTCC-3") (SEQ ID NO: 9).

Цей кінцевий продукт рекомбінують за допомогою Gateway (Invitrogen) OR реакції в донорний вектор pDONR201 для генерації вихідного клону ORF253. Цей клон перевіряють шляхом секвенування та використовують в Gateway LR реакції для переносу вставки в модифікований за допомогою Gateway вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) для генерації вектору експресії бакуловірусу LR280.

РІЗКВ BV-1060 р85(iSH2)-Gly лінкер-р110d(повнорозмірний)-С-кінцева мітка His

Генерують продукти ПЛР для внутрішнього домену SH2 (iSH2) субодиниці р85 та повнорозмірної субодиниці р110-d та проводять злиття за допомогою ПЛР, що перекривається.

Продукт iSH2 ПЛР генерують з першої нитки кДНК спочатку з використанням праймерів gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID NO: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3") (SEQ ID NO: 2). Потім за допомогою другої реакції ПЛР Gateway (Invitrogen) рекомбінацію сайтів AttB1 та послідовності лінкерів додають до 5'-кінця та 3'-кінця фрагменту р85 iSH2 відповідно з використанням праймерів

gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID NO: 3) та gwG154-p04 (5'-TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAAATGCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3") (SEQ ID NO: 15).

Фрагмент р110-a також генерують з першої нитки кДНК спочатку з використанням праймерів gwG154-p01 (5'-ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT-3") (SEQ ID NO: 16) та gwG154-p02 (5'-CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT-3") (SEQ ID NO: 17).

За допомогою наступної реакції ПЛР лінкерну послідовність та гістидинову мітку додають до 5'-кінця та 3'-кінця фрагменту р110-d відповідно з використанням праймерів

gw154-p03 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCTGGGGTGGAC-TGCCCATGGA-3") (SEQ ID NO: 18) та gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT-3") (SEQ ID NO: 19).

Білок злиття р85-iSH2/р110-d збирають за допомогою третьої реакції ПЛР за допомогою лінкерів, що перекриваються, на 3'-кінці фрагменту iSH2 та 5'-кінці фрагменту р110-d з використанням зазначеного вище праймеру gwG130-p03 та праймеру, що містить гістидинову мітку, що перекривається, та рекомбінантні послідовності Gateway (Invitrogen) AttB2 (5'-



GGGACCACTTTGTA-CAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3") (SEQ ID NO: 09).

Цей кінцевий продукт рекомбінують за допомогою Gateway (Invitrogen) OR реакції в донорний вектор pDONR201 для генерації вихідного клону ORF319. Цей клон перевіряють шляхом секвенування та використовують в Gateway LR реакції для переносу вставки в модифікований за допомогою Gateway вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) для генерації вектору експресії LR415 бакуловірусу.

PI3Kγ BV-950 p110g(D144aa)-C-кінцева мітка His

Цю конструкцію отримують у фірми Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Опис конструкції приведено у публікації: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

#### ЕКСПРЕСУВАННЯ:

Методики генерації рекомбінантного бакуловірусу та білку для ізоформ PI3K:

Плазміди pBlue-Bac4.5 (для ізоформ a, b, та d) або pVL1393 (для g), що містять різні гени кінази PI3, трансфікують разом з геномною ДНК BaculoGold WT (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) за методиками, рекомендованими виробником. Потім отриманий після трансфекції рекомбінантний бакуловірус очищують за методикою бляшок на клітинах Sf9 комах та отримують декілька ізолятів, що експресують рекомбінантний білок. Позитивні клони відбирають за допомогою антитіл до HIS або ізоформ за допомогою вестерн-блоттингу. Для ізоформ PI3K альфа та дельта вторинне очищення за методикою бляшок проводять з використанням перших вихідних розчинів клонів вірусів PI3K. Ампліфікацію всіх ізолятів бакуловірусів проводять при низькій множинності зараження (МНЗ) для одержання маючих високий титр з малою кількістю пересівів вихідних розчинів для продукування білку. Бакуловіруси позначають, як BV1052 (α) та BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) та BV950 (γ).

Вироблення білку включає інфікування (3 пересіви або менше) суспендованих клітин Tn5 (Trichoplusia ni) або TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) в середовищах, що не містять білку, при МНЗ, рівній 2-10, впродовж 39-48 год. в скляних колбах Ерленмейєра об'ємом 2 л (110 об/хвил.) або хвильових біореакторах (22-25 об/хвил.). Спочатку хвильові біореактори з робочим об'ємом 10 л засівають при густині  $3 \cdot 10^5$  клітин/мл з використанням половини ємкості (5 л). Реактор качають зі швидкістю 15 об/хвил. в фазі росту клітин впродовж 72 год., додають 5 % кисню в суміші з повітрям (0,2 л/хвил.). Безпосередньо перед зараженням для культур, що знаходяться у хвильовому реакторі визначають густину, життєздатність та розбавляють приблизно до  $1,5 \cdot 10^6$  клітин/мл. Після вирощування впродовж ще 2-4 год. додають 100-500 мл маючих високий титр з малою кількістю пересівів вірусів. Вміст кисню підвищують до 35 % впродовж періоду зараження тривалістю 39-48 год. та швидкість обертання платформи, що качаються, збільшують до 25 об/хвил. Під час зараження клітини досліджують за допомогою аналізатору життєздатності Vicell (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA), визначаючи життєздатність, діаметр та густину. За допомогою біоаналізатору Nova (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA) різні параметри та метаболіти (рН, ступінь насичення з O<sub>2</sub>, вміст глюкози та т. п.) визначають кожні 12-18 год. до збору. Клітини, що знаходяться у хвильовому біореакторі, збирають не пізніше, ніж через 40 год. після зараження. Клітини збирають центрифугуванням (4 °C при 1500 об/хвил.) та потім тримають на льоду до збору всіх пеллет для наступного лізису та очищення. В зібрані пеллети додають невеликі кількості холодного середовища Грейса без добавок (без інгібіторів протеази).

Методика очищення PI3K альфа для HTS (BV1052)

PI3K альфа очищують за допомогою трьох стадій хроматографування: афінної хроматографії з іммобілізованими іонами металів на смолі Ni Sepharose (GE Healthcare, відноситься до фірми General Electric Company, Fairfield, CT, USA), гель-фільтрації за допомогою колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), та на завершення стадії катіонообміну на колонці SP-XL (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C та лізис проводять при охолодженні льодом. Фракціонування на колонці проводять швидко при кімнатній температурі.

Звичайно заморожені клітини комах піддають лізису в гіпертонічному літичному буфері та вводять в підготовлену колонку AXIM. Смола промивають літичним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, потім промивним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, що містять 45 мМ імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE (електрофорез на поліамідному гелі з використанням додецилсульфату натрію) та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та вводять в підготовлену колонку GFC. Фракції з колонки GFC аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Об'єднані фракції з колонки GFC розбавляють низькосольовим

буфером та вводять в підготовлену колонку SP-XL. Колонку промивають низькосольовим буфером до забезпечення стабільного базового поглинання A280 та елюють в градієнтному режимі від 0 mM NaCl до 500 mM NaCl з використанням об'єму, рівного 20 об'ємам колонки. та в цьому випадку фракції з колонки SP-XL аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу в буфері для зберігання, що містить 50 % гліцерину, та зберігають при -20°C. Для кінцевих об'єднаних фракцій досліджують активність за допомогою аналізу фосфоінозиткінази.

Методика очищення PI3K бета для HTS (BV949)

PI3K бета очищують за допомогою двох стадій хроматографування: афінної хроматографії з імобілізованими іонами металів (AXIM) на смолі Ni Sepharose (GE Healthcare) та гель-фільтрації (GFC) за допомогою колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C та лізис проводять при охолодженні льодом. Фракціонування на колонці проводять швидко при кімнатній температурі.

Звичайно заморожені клітини комах піддають лізису в гіпертонічному літичному буфері та вводять в підготовлену колонку AXIM. Смола промивають літичним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, потім промивним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, що містять 45 mM імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 mM імідазолу. Фракції аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та вводять в підготовлену колонку GFC. Фракції з колонки GFC аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу в буфері для зберігання, що містить 50 % гліцерину, та зберігають при -20°C. Для кінцевих об'єднаних фракцій досліджують активність за допомогою аналізу фосфоінозиткінази.

Методика очищення PI3K гама для HTS (BV950)

PI3K гама очищують за допомогою двох стадій хроматографування: афінної хроматографії з імобілізованими іонами металів (AXIM) на смолі Ni Sepharose (GE Healthcare) та гель-фільтрації (GFC) за допомогою колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C та лізис проводять при охолодженні льодом. Фракціонування на колонці проводять швидко при кімнатній температурі. Звичайно заморожені клітини комах піддають лізису в гіпертонічному літичному буфері та вводять в підготовлену колонку AXIM. Смола промивають літичним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, потім промивним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, що містять 45 mM імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 mM імідазолу. Фракції аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та вводять в підготовлену колонку GFC. Фракції з колонки GFC аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу в буфері для зберігання, що містить 50 % гліцерину, та зберігають при -20°C. Для кінцевих об'єднаних фракцій досліджують активність за допомогою аналізу фосфоінозиткінази.

Методика очищення PI3K дельта для HTS (BV1060)

PI3K дельта очищують за допомогою трьох стадій хроматографування: афінної хроматографії з імобілізованими іонами металів на смолі Ni Sepharose (GE Healthcare), гель-фільтрації за допомогою колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), та на завершення стадії аніонообміну на колонці Q-HP (GE Healthcare). Всі буфери охолоджують до 4°C та лізис проводять при охолодженні льодом. Фракціонування на колонці проводять швидко при кімнатній температурі. Звичайно заморожені клітини комах піддають лізису в гіпертонічному літичному буфері та вводять в підготовлену колонку AXIM. Смола промивають літичним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, потім промивним буфером, об'єм якого дорівнює 3-5 об'ємам колонки, що містять 45 mM імідазолу, та потім цільовий білок елюють буфером, що містить 250 mM імідазолу. Фракції аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують та вводять в підготовлену колонку GFC. Фракції з колонки GFC аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Об'єднані фракції з колонки GFC розбавляють низькосольовим буфером та вводять в підготовлену колонку Q-HP. Колонку промивають низькосольовим буфером до забезпечення стабільного базового поглинання A280 та елюють в градієнтному режимі від 0 mM NaCl до 500 mM NaCl з використанням об'єму, рівного 20 об'ємам колонки, та в цьому випадку фракції з колонки Q-HP аналізують за допомогою забарвлених гелів Coomassie SDS-PAGE та фракції, що містять цільовий білок, об'єднують. Кінцеві об'єднані фракції піддають діалізу в буфері для зберігання, що містить 50 % гліцерину,

та зберігають при -20°C. Для кінцевих об'єднаних фракцій досліджують активність за допомогою аналізу фосфоінзиткінази.

Значення  $IC_{50}$  визначають за допомогою програми чотирьохпараметричної апроксимації кривої, що міститься в пакеті програм "excel fit". 4-Параметричне логістичне рівняння використовують для розрахунку значень  $IC_{50}$  (IDBS XLfit) для вираженого у відсотках інгібування для кожної сполуки при 8 концентраціях (звичайно 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 та 0,003 мкМ). Альтернативно, значення  $IC_{50}$  розраховують за допомогою idbsXLfit model 204, яка є 4-параметричною логістичною моделлю.

Альтернативно, для дослідження витрати АТФ досліджувані сполуки формули (I) розчиняють у ДМСО та відразу розподіляють по лункам білого 384-лункового планшету по 0,5 мкл/лунку. Для ініціювання реакції в кожен лунку додають 10 мкл 10 нМ РІЗ кінази та 5 мкг/мл 1-альфа-фосфатидилінозиту (ФІ) та потім 10 мкл 2 мкМ АТФ. Реакцію проводять до вичерпування приблизно 50 % АТФ та потім зупиняють шляхом додавання 20 мкл розчину кінази-Glo (Promega Corp., Madison, WI, USA). Реакційну суміш, у якій зупинена реакція, інкубують впродовж 5 хвил. та потім вміст решти АТФ визначають за допомогою люмінесценції. Потім визначають значення  $IC_{50}$ .

Деякі сполуки мають певну селективність по відношенню до різних паралогів РІЗК альфа, бета, гама та дельта.

Діапазон активності, вираженої за допомогою  $IC_{50}$ , за даними описаних вище аналізів переважно становить від 1 нМ до 5000 нМ, більш переважно від 1 нМ приблизно до 1000 нМ.

РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	9	60	155	5	37	62	14	18	16	17
Приклад	182	4.1	56.5	56.4	124	2.2	177.1	148.2	119	107
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	138	39	44	11	21	42	5	39	12	938
Приклад	132	82	175.3	128.2	3.9	103.2	110	179	116	133
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	35	11	9	61	25	24	4	30	70	86
Приклад	146.4	243	36	3.7	56.2	2.7	189	17.1	42	18
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	59	92	<3	14	7	10	12	18	83	30
Приклад	1.7	146.6	234.2	207	34	239	215.1	195.1	91	30.2
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	20	63	19	70	9	33	32	13	125	4
Приклад	234.1	149.3	193	177.2	168.3	167	171	218	155.4	56.1
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	8	65	4	23	56	7	10	6	50	13
Приклад	248.2	2.4	194.2	4.5	55	32.1	166.3	211.2	125.2	191.2
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	30	9	<3	8	6	23	12	42	91	44
Приклад	155.3	87.3	60.1	1.6	58.2	168.2	13	87.4	3.10	152.3
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	8	9	27	28	16	215	22	14	9	11
Приклад	144.2	33	152.1	246	99	212.2	51.4	155.2	17.3	202
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	14	14	32	39	4	26	87	210	18	8
Приклад	45.1	25.1	21.2	172	184	16.2	64	8.1	241	237
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	11	94	76	5	17	85	28	14	11	30
Приклад	254	2.1	135	249	198	97	125.1	141.2	128.1	93.2
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	20	18	11	6	56	14	24	79	51	48
Приклад	127	14	120	76	52	75	210	104	126	4.6
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	<3	123	59	817	20	27	27	28	9	6
Приклад	39	15.3	16.3	141.1	248.1	51.3	145.2	1.9	166.4	240
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	99	10	17	184	10	61	146	37	70	3
Приклад	4.3	24	176	16.4	1.5	51.6	3.3	3.5	44	252
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	119	7	17	7	27	22	161	29	10	20
Приклад	146.2	150.1	54.1	148.3	111	180.2	137	31	248.3	74
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	17	118	9	14	29	9	16	64	47	22
Приклад	88.2	98.2	4.9	7.2	72	188	15.1	234.4	96	6.2
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	43	41	157	100	38	50	56	36	73	94
Приклад	87.5	186	154.1	230	29.2	3.6	17.2	95	47	53.2
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	17	18	12	7	5	163	8	11	8	41
Приклад	152.2	89	86	157	203	247.3	23.1	185.2	6.3	25.6
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	15	20	461	24	14	482	11	13	7	110
Приклад	187	103.1	4.7	169.1	160.1	19	29.3	155.1	165	51.5
РІЗК альфа $IC_{50}$ [нМ]	14	5	13	29	17	15	3	11	220	34
Приклад	215.2	77	138	238	174	208	183	118.2	213.2	5.2

РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	60	7	5	11	14	375	55	8	6	246
Приклад	6.4	58.5	101	88.1	146.1	70	170	229	211.1	9
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	161	7	59	9	9	71	8	6	462	38
Приклад	131	149.2	25.3	158.1	220.1	37.3	12	209	213.1	57
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	8	13	34	22	30	6	26	100	14	15
Приклад	215.3	221.2	85.3	30.1	244	22	206.1	148.4	87.1	234.3
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	15	34	74	15	58	14	10	82	30	250
Приклад	195.4	98.1	83	166.2	117	158.5	144.3	56.3	87.2	37.2
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	39	23	48	199	36	5	44	9	78	26
Приклад	69	173	27.2	175.2	144.1	205	90.2	1.10	3.2	148.1
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	6	29	5	12	110	15	32	51	34	9
Приклад	1.8	2.8	35	181	105	236	248.5	81.2	37.1	86.2
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	15	8	39	43	16	14	46	57	188	25
Приклад	4.2	51.2	160.2	222	156	122	85.2	3.12	50	136
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	13	132	186	9	971	16	5	4	47	4
Приклад	190	108	206.2	118.5	247.5	10.2	185.1	84.2	49	93.1
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	5	22	5	21	9	28	9	28	217	42
Приклад	169.3	233	220.3	141.3	150.2	166.5	166.1	142.1	3.4	145.1
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	175	5	14	154	6	103	10	14	785	44
Приклад	196.2	250	221.1	106	151	26	43.1	168.1	130	232
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	4	10	43	146	6	9	45	29	74	95
Приклад	201	153.1	90.1	2.6	85.1	200	4.4	196.1	45.2	8.2
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	46	93	29	42	8	30	82	24	33	30
Приклад	7.1	224.2	6.1	80.2	43.2	32.2	178	29.1	226	5.1
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	85	28	5	14	61	148	12	22	168	34
Приклад	228	251	164	58.4	62	115	25.4	245	140.1	159
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	41	19	17	25	8	7	18	16	249	66
Приклад	197.2	143	139	147	27.1	158.3	142.2	3.8	15.2	175.1
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	446	7	34	34	39	8	9	3	460	41
Приклад	123	248.4	194.1	197.1	1.4	38	161	223	65	180.1
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	12	8	12	543	21	18	20	207	173	12
Приклад	61	217	109	134	3.1	59.1	225	3.11	73	219
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	13	8	<3	5	272	36	17	21	81	72
Приклад	25.2	162	192	59.2	21.1	66	2.5	68	242.2	158.4
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	30	12	136	38	44	75	79	16	37	43
Приклад	25.5	129	10.1	247.2	158.2	81.1	112	53.1	195.2	2.9
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	4	48	48	15	92	<9	15	6	6	16
Приклад	253	195.3	79	199	63	41	224.1	163	58.1	118.3
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	104	6	53	173	26	33	93	50	10	35
Приклад	92	84.1	212.1	154.2	118.1	16.1	247.1	146.3	220.2	23.2
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	405	50	266	14	139	55	30	62	315	20
Приклад	231	46	37.4	1.3	153.3	98.3	2.3	28.2	60.2	118.4
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	20	19	13	13	236	71	<3	76	30	14
Приклад	40	121	28.3	102	58.3	227	28.1	45.3	54.2	191.1
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	3	50	15	48	34	23	18	23	25	6
Приклад	16.5	1.2	153.2	149.1	169.2	242.1	100	51.1	142.3	215.4
РІЗК альфа IC <sub>50</sub> [нМ]	9									
Приклад	146.5									
РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	252	10	206	17	7	11	28	13	370	7
Приклад	18	158.1	116	211.2	220.3	182	54.1	39	74	168.3
РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	241	13	24	161	150	37	506	184	122	48
Приклад	2.1	239	77	195.3	234.3	166.1	49	158.2	27.1	25.3
РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	274	31	123	19	166	39	504	14	59	537
Приклад	178	28.3	3.8	25.1	2.9	1.9	251	153.1	4.9	3.7
РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	40	6	134	6	68	10	407	83	302	163
Приклад	38	192	222	194.2	149.1	163	98.1	62	118.1	195.2
РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	21	185	112	103	44	33	130	19	391	51
Приклад	158.5	6.2	72	197.2	225	99	179	59.2	112	148.1

PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	83	79	21	167	559	120	16	67	382	213
Приклад	124	152.1	12	146.5	175.3	2.4	144.3	242.1	4.3	4.5
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	56	101	129	32	340	114	43	140	404	61
Приклад	185.2	153.3	1.3	198	3.5	147	32.1	100	7.1	68
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	332	51	6	344	12	20	68	799	9	843
Приклад	103.2	6.3	56.4	230	87.3	162	88.2	10.1	185.1	53.2
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	120	17	7	17	246	526	197	21	38	46
Приклад	17.1	150.1	237	160.1	92	15.3	23.2	86.2	109	155.3
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	359	110	17	112	62	152	28	19	239	192
Приклад	234.4	63	128.2	41	254	1.7	187	218	30.2	3.1
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	25	35	56	40	44	82	281	34	18	495
Приклад	13	128.1	43.2	215.1	127	118.2	81.2	129	161	6.4
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	103	733	33	28	16	12	33	109	28	322
Приклад	238	4.4	152.2	88.1	25.4	85.1	249	2.8	157	64
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	336	291	35	335	23	13	385	126	787	23
Приклад	4.6	102	148.2	87.5	89	200	142.3	93.2	5.1	248.3
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	432	104	71	25	111	132	41	41	115	9
Приклад	206.2	203	248.1	234.2	143	28.2	118.5	220.2	90.2	153.2
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	228	22	157	22	86	68	91	163	165	23
Приклад	56.3	87.2	30.1	122	10.2	168.2	2.7	105	32.2	221.1
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	76	8	324	188	7	69	15	15	72	29
Приклад	154.2	229	194.1	244	169.3	58.5	28.1	34	195.1	45.2
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	21	23	46	473	377	167	13	193	578	612
Приклад	151	220.1	33	3.11	138	207	86	56.5	25.2	2.6
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	39	42	51	278	287	5	409	27	76	56
Приклад	233	180.1	54.2	2.2	142.2	215.3	91	199	208	66
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	49	145	207	287	407	81	5	162	119	13
Приклад	210	171	146.3	227	141.3	166.2	58.2	145.1	234.1	217
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	19	80	112	91	25	515	17	95	20	25
Приклад	155.1	144.1	158.4	81.1	165	16.4	205	148.4	119	61
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	79	36	477	61	517	144	28	93	281	180
Приклад	152.3	174	3.6	125.1	26	248.5	16.5	87.4	146.6	2.3
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	57	43	6	34	100	17	50	10	101	169
Приклад	29.1	1.6	1.10	168.1	159	155.2	193	215.2	232	45.3
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	24	18	23	178	12	8	144	101	66	98
Приклад	252	177.1	101	191.2	149.2	158.3	29.3	1.5	146.2	154.1
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	162	173	171	62	45	29	184	41	6	39
Приклад	245	27.2	16.2	224.1	146.1	221.2	241	23.1	201	90.1
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	84	142	280	167	95	133	22	37	130	10
Приклад	167	141.2	224.2	29.2	107	25.6	248.2	35	118.4	166.4
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	66	802	3	603	387	29	18	222	93	49
Приклад	7.2	126	148.3	242.2	8.2	156	211.1	166.5	125.2	219
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	47	811	206	762	12	273	4	970	343	41
Приклад	45.1	47	17.2	4.1	215.4	209	93.1	37.1	52	111
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	468	7	129	87	47	13	6	695	73	77
Приклад	197.1	58.1	69	169.1	243	181	56.1	118.3	186	196.1
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	81	176	378	130	988	33	13	327	37	288
Приклад	166.3	146.4	1.4	160.2	15.2	176	202	177.2	75	80.2
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	67	201	90	544	38	11	227	89	8	3
Приклад	31	142.1	236	96	206.1	22	6.1	59.1	84.1	60.1
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	34	93	24	395	946	26	101	86	10	225
Приклад	40	121	195.4	170	21.1	24	103.1	2.5	76	4.2
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	29	51	24	7	190	165	30	218	137	37
Приклад	58.4	53.1	191.1	223	43.1	169.2	25.5	44	110	17.3
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	205	907	30	139	404	317	10	477	5	280
Приклад	21.2	117	188	85.2	16.3	56.2	184	85.3	189	1.2
PI3K бета IC <sub>50</sub> [нМ]	20	146	32	255	68	130	18	71	228	154
Приклад	1.8	172	36	15.1	250	14	120	226	16.1	82

РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	951	41	82	161	202	8	148	50	563	12
Приклад	55	95	246	132	149.3	248.4	173	145.2	46	150.2
РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	21	40	11	8	42	180	215	4	469	30
Приклад	87.1	144.2	164	253	180.2	175.1	57	183	141.1	84.2
РІЗК бета IC <sub>50</sub> [нМ]	91	36	401	203	55					
Приклад	240	190	3.3	58.3	155.4					
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	44	24	8	234	40	4	14	91	166	28
Приклад	6.4	36	203	83	125.2	158.3	171	4.6	228	6.1
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	9	800	101	118	24	<3	9	16	10	16
Приклад	119	115	98.2	51.1	95	201	157	116	246	62
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	37	<3	29	441	271	8	5	15	9	11
Приклад	52	248.3	68	42	131	150.1	253	233	89	168.2
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	10	922	71	7	11	13	10	56	4	15
Приклад	120	137	103.2	1.5	1.6	118.2	200	29.2	183	158.1
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	141	58	129	5	8	5	25	148	50	16
Приклад	104	132	56.3	86	249	192	159	3.3	27.2	146.1
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	53	147	87	20	19	75	28	13	283	50
Приклад	5.2	241	179	17.1	103.1	51.3	107	219	3.4	111
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	85	4	45	7	292	30	18	57	32	598
Приклад	2.6	88.1	148.4	220.2	10.1	146.2	1.9	85.2	25.6	51.4
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	4	24	69	9	7	12	10	38	41	329
Приклад	25.4	181	139	145.2	158.5	4.9	146.6	32.2	24	15.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	9	8	40	<3	36	465	20	3	17	44
Приклад	234.1	182	3.5	166.4	30.1	37.2	54.2	85.1	4.5	141.1
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	10	4	372	9	14	43	19	235	9	89
Приклад	45.3	142.1	73	22	155.1	3.7	234.4	175.2	144.3	4.4
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	12	8	30	5	5	126	68	5	24	794
Приклад	53.1	58.1	81.2	151	229	175.3	7.1	163	197.2	247.2
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	5	7	56	15	26	160	17	57	386	3
Приклад	168.1	252	2.2	194.1	225	196.2	193	206.2	130	146.5
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	120	932	4	33	336	6	121	9	7	3
Приклад	8.2	133	164	142.2	26	191.1	56.2	59.2	198	220.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	777	15	11	17	6	15	18	118	144	18
Приклад	247.1	101	190	61	221.2	13	118.1	58.3	5.1	21.2
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	6	6	3	6	647	112	19	<3	13	19
Приклад	218	208	153.2	202	212.2	10.2	45.1	194.2	7.2	217
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	<3	127	33	737	7	196	6	11	5	28
Приклад	60.1	92	2.4	9	206.1	56.5	99	158.4	196.1	44
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	37	175	16	3	106	13	10	4	3	437
Приклад	173	65	160.2	153.1	49	25.1	215.4	144.2	239	230
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	12	102	23	394	33	47	25	11	77	29
Приклад	177.1	126	40	3.2	172	32.1	80.2	191.2	82	207
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	236	170	19	19	5	51	31	52	26	48
Приклад	97	251	66	87.2	195.4	64	90.1	105	125.1	98.1
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	9	37	98	8	721	98	111	10	147	84
Приклад	127	3.1	141.2	152.1	3.12	4.3	212.1	143	117	118.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	34	9	163	4	42	12	40	11	5	262
Приклад	195.3	211.2	70	184	138	1.3	29.3	128.2	199	71
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	25	39	19	18	468	6	10	83	70	46
Приклад	167	4.1	146.4	145.1	19	223	2.5	1.4	175.1	25.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	72	14	29	6	5	31	7	432	199	16
Приклад	98.3	122	224.1	221.1	118.5	12	150.2	2.1	96	33
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	6	27	10	30	22	8	82	14	43	0
Приклад	189	29.1	162	31	155.2	187	41	248.5	23.2	204
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	318	19	22	18	3	11	211	39	17	42
Приклад	79	2.7	169.1	186	16.5	215.2	213.2	242.2	250	28.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	8	33	13	26	23	22	7	6	6	292
Приклад	147	166.5	144.1	102	170	128.1	38	4.2	28.1	46

РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	6	29	94	61	27	17	8	30	<3	<3
Приклад	166.3	35	100	1.2	169.2	244	149.2	245	240	234.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	14	169	810	115	228	3	17	6	371	11
Приклад	215.1	1.7	11	18	3.11	248.2	87.4	56.4	50	155.4
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	39	18	70	82	4	17	29	<3	147	32
Приклад	148.2	16.2	177.2	222	248.1	149.1	72	234.2	106	6.2
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	10	19	6	453	9	26	37	39	7	3
Приклад	25.5	109	56.1	51.2	129	254	154.1	81.1	75	166.1
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	4	42	10	93	10	3	20	28	178	13
Приклад	84.1	30.2	87.1	53.2	242.1	39	124	152.2	47	148.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	4	449	4	8	17	5	431	7	14	8
Приклад	188	37.1	165	88.2	156	1.8	3.10	166.2	146.3	161
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	60	27	30	161	38	5	17	21	10	12
Приклад	232	16.3	2.3	16.4	149.3	17.3	27.1	226	1.10	58.4
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	18	46	5	5	362	54	34	7	167	7
Приклад	142.3	85.3	215.3	84.2	51.5	2.9	14	236	8.1	34
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	<3	8	35	257	9	6	20	18	<3	7
Приклад	169.3	220.1	197.1	15.1	141.3	180.2	180.1	121	248.4	152.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	34	26	14	35	203	6	32	3	116	41
Приклад	3.8	227	195.1	195.2	91	87.3	25.2	168.3	21.1	224.2
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	43	19	4	9	26	21	19	39	<3	7
Приклад	74	54.1	58.2	237	90.2	148.1	118.4	58.5	93.1	243
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	<3	6	35	14	36	4	821	80	85	7
Приклад	160.1	86.2	87.5	211.1	69	45.2	15.2	154.2	178	6.3
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	8	15	91	53	13	41	23	34	15	215
Приклад	158.2	23.1	59.1	28.2	210	93.2	174	43.2	2.8	57
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	158	15	473	12	132	214	209	9	6	42
Приклад	3.6	176	238	205	55	136	112	209	185.2	110
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	9	20	38	694	8	10	3	556	691	25
Приклад	185.1	63	17.2	60.2	77	155.3	76	108	213.1	16.1
РІЗК дельта IC <sub>50</sub> [нМ]	218	112	22							
Приклад	43.1	3.9	153.3							
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	82	386	246	415	283	390	213	307	303	777
Приклад	34	17.1	3.1	16.1	45	2.5	51.1	74	25	68
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	140	150	212	287	191	147	69	453	253	319
Приклад	32.1	30.2	251	100	7.2	107	29.1	68	58.4	6.2
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	118	160	100	212	184	157	217	190	242	178
Приклад	31	32.2	1.9	14	121	54.1	2.7	53.1	4.2	30.1
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	341	391	205	179	83	529	199	337	528	292
Приклад	72	21.2	2.8	59.1	40	3.8	56.2	110	15.1	4.5
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	309	185	182	144	121	129	489	125	157	114
Приклад	5.1	250	6.1	1.8	127	10.2	16.2	249	1.6	43.2
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	121	113	95	96	123	128	138	118	238	150
Приклад	56.4	35	58.1	76	38	33	51.2	36	1.10	4.9
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	138	160	92	73	165	132	111	150	145	169
Приклад	101	23	12	22	41	1.5	24	43.1	254	29.3
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	286	144	236	227	194	540	246	356	357	197
Приклад	109	37.1	116	5.2	28.3	1.3	102	66	3.5	57
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	646	341	481	388	182	597	225	120	408	407
Приклад	69	4.4	4.6	46	3.6	52	117	1.7	16.3	4.1
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	206	278	137	216	873	343	701	590	237	199
Приклад	2.9	49	27.2	1.2	17.2	55	47	42	44	2.4
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	559	471	582	257	250	397	867	760	971	173
Приклад	3.2	112	104	56.3	91	18	3.10	48	19	123
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	334	359	851	309	788	273	535	325	310	777
Приклад	50	16.3	115	3.3	2.6	10.1	108	15.3	105	26
РІЗК гама IC <sub>50</sub> [нМ]	816	183	142	75	191	75	117	45	138	123
Приклад	63	53.2	128.1	28.1	103.1	39	128.2	252	118.3	56.1

PI3K гама IC <sub>50</sub> [нМ]	142	140	335	548	164	174	363	303	118	145
Приклад	4.3	2.1	37.2	15.2	118.1	28.2	125.1	3.7	124	29.2
PI3K гама IC <sub>50</sub> [нМ]	215	88	116	87	279	75				
Приклад	27.1	253	120	13	118.2	77				

Ефективність сполук формули I та їх солей як інгібіторів кінази mTOR можна продемонструвати наступним чином:

5 Біохімічне дослідження m-TOR за допомогою TR-FRET (резонансний перенос енергії флуоресценції з розділенням у часі).

Для проведення дослідження використовують компоненти, придбані у фірми Invitrogen Corporation (Carlsbad/CA, USA): GFP-4EBP1 (Cat. No. PV4759), антитіла Tb3+-α-p4EBP1 [pThr46] (Cat. No. PV4757), фірмовий буфер для розведення TR-FRET (Cat. No. PV3574), білок mTOR (Cat. No. PV4753).

10 50 нл розведень сполуки (кінцеві концентрації дорівнюють 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 та 0,003 мкМ) поміщають в малооб'ємні незв'язуючі чорні 384-лункові планшети, виготовлені з полістиролу (Cat. No. NBS#3676, Corning, Lowell/MA, USA). Потім при КТ інкубують 5 мкл АТФ (кінцева концентрація 8 мкМ) та GFP-4EBP1 (кінцева концентрація 400 нМ) з 5 мкл білків mTOR (кінцева концентрація 0,5 нМ). Стандартний реакційний буфер для проведення дослідження TR-FRET mTOR містить 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MnCl<sub>2</sub>, 50 мМ NaCl, 1 мМ ЕГТК, 1 мМ ДТТ.

15 Реакції зупиняють за допомогою 10 мкл суміші ЕДТК, що містить детектуючий Tb3+-α-p4EBP1[pT46] Ab (0,5 нМ) в буфері для розведення TR-FRET (фірмовий компанії IVG). Планшети зчитують через 15 хвил. за допомогою зчитуючого пристрою Synergy2 з використанням часу інтегрування, рівного 0,2 с, та затримки тривалістю 0,1 с. Контрольний зразок для 100 % інгібування реакції кінази готують шляхом заміни кінази mTOR на стандартний реакційний буфер. Контрольний зразок для 0 % інгібування являє собою розріджувач, що не містить сполук (90 % ДМСО у H<sub>2</sub>O). Як еталонну сполуку використовують стандартну сполуку та її додають у всі планшети для досліджень у вигляді 16 розведень в двох екземплярах.

25 Діапазон активності, вираженої за допомогою IC<sub>50</sub>, за даними цього дослідження переважно становить від 1 нМ до 5000 нМ, більш переважно від 1 нМ приблизно до 1000 нМ.

mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	<3	672	5	21	174	210	22	15	22	<3
Приклад	164	106	120	209	238	149.3	98.3	248.3	4.5	79
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	82	7	15	92	12	91	135	96	<3	13
Приклад	25.6	45.3	178	212.2	148.3	121	250	59.1	165	15.1
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	11	94	97	778	3	28	1821	3	101	677
Приклад	51.1	54.2	126	29.2	89	247.3	170	144.3	194.1	8.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	19	6	4	8	30	17	30	34	4	15
Приклад	175.3	182	43.2	88.1	249	189	74	16.1	158.2	4.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	95	12	9	161	13	<3	43	70	14	152
Приклад	148.1	155.2	25.1	227	5.2	87.2	6.2	237	110	25.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	15	<3	123	5	11	14	76	20	191	347
Приклад	203	99	18	127	109	234.1	195.3	112	3.6	2.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	56	6	10	179	112	512	17	5	<3	27
Приклад	232	25.4	1.6	72	26	91	234.3	155.3	161	141.3
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	9	12	639	34	58	9	147	71	481	231
Приклад	146.3	158.3	69	247.4	167	2.5	246	40	142.1	46
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	542	3	133	10	5	132	30	703	642	52
Приклад	231	58.2	34	157	90.1	1.3	64	60.2	62	56.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	160	3	5	<3	548	7	5	49	68	58
Приклад	73	87.1	156	180.2	3.12	208	129	27.1	17.2	242.1
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	18	7	3	24	140	31	5	25	139	3
Приклад	5.1	23.2	158.5	224.2	135	243	41	191.1	219	162
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	120	16	20	6	11	45	21	51	48	11
Приклад	80.2	56.4	98.1	248.4	4.9	196.1	139	125.1	10.2	147
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	<3	479	373	113	<3	27	3	6	172	<3
Приклад	185.1	146.6	213.1	143	144.2	82	200	142.2	145.1	168.3
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	72	10	110	470	505	7	69	678	13	207
Приклад	212.1	252	33	117	4.7	97	128.1	148.4	133	66
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	60	363	16	32	<3	14	14	4	28	4



Приклад	108	27.2	166.4	220.2	236	1.10	58.1	158.1	32.1	173
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	329	34	<3	6	56	118	26	79	6	162
Приклад	85.3	7.2	160.1	184	221.2	93.2	59.2	54.1	16.5	2.6
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	34	19	113	155	11	5	12	15	322	55
Приклад	206.1	185.2	248.1	1.2	211.2	60.1	17.3	56.1	57	166.3
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	20	105	666	33	9		<3	33	41	157
Приклад	146.2	251	16.4	6.4	118.3	214	87.3	166.1	168.2	50
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	12	213	25	48	11	274	5	<3	<3	447
Приклад	128.2	37.1	160.2	195.1	102	144.1	6.3	172	43.1	141.1
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	8	99	16	7	<3	143	<3	105	17	934
Приклад	187	51.4	28.1	141.2	119	131	171	7.1	85.1	132
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	462	5	129	26	42	95	19	193	9	33
Приклад	68	152.2	90.2	225	4.6	105	37.3	196.2	148.2	2.8
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	20	6	5	25	29	149	151	13	45	201
Приклад	95	100	220.3	55	87.5	169.2	2.9	28.3	16.3	21.1
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	309	564	563	16	48	79	60	161	52	4
Приклад	146.4	71	44	145.2	146.5	240	107	3.4	30.1	118.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	58	9	<3	10	34	7	9	23	383	27
Приклад	65	215.2	223	125.2	224.1	45.1	136	58.5	9	51.6
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	35	54	22	4	3	734	6	99	30	<3
Приклад	215.1	30.2	103.2	118.4	155.1	8.1	194.2	247.5	6.1	77
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	565	30	61	155	335	11	65	26	324	10
Приклад	248.5	98.2	83	175.2	15.2	207	61	29.1	137	138
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	46	15	10	15	49	100	30	448	432	13
Приклад	49	116	181	151	239	134	4.1	2.4	25.5	179
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	51	8	27	13	6	6	87	59	96	566
Приклад	35	150.2	201	88.2	1.8	38	96	17.1	2.3	58.3
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	324	79	53	17	22	6	121	12	12	<3
Приклад	81.2	149.1	104	3.5	205	175.1	22	247.2	199	101
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	<3	22	87	619	107	31	65	465	69	4
Приклад	51.2	222	195.2	154.1	53.1	58.4	254	230	39	81.1
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	98	21	4	76	6	177	<3	39	<3	189
Приклад	153.1	193	84.1	245	51.3	31	153.2	197.1	183	152.3
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	61	232	549	7	107	56	11	7	9	13
Приклад	1.5	123	28.2	174	197.2	186	3.1	215.3	3.8	80.1
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	23	308	260	<3	41	77	3	100	15	39
Приклад	16.2	1.9	75	188	218	87.4	253	4.4	176	149.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	4	<3	543	74	79	36	251	5	27	79
Приклад	23.1	36	4.3	52	241	140.1	4.8	180.1	220.1	244
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	31	7	13	12	17	87	22	40	17	169
Приклад	86.2	29.3	247.1	168.1	150.1	1.4	155.4	210	12	226
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	17	70	6	494	3	763	24	12	<3	<3
Приклад	142.3	158.4	14	130	177.1	56.5	45.2	15.3	146.1	93.1
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	<3	64	6	81	63	10	34	<3	4	5
Приклад	118.5	233	192	70	13	234.2	191.2	169.1	216	122
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	651	23	12	<3	13	5	187	123	376	55
Приклад	3.3	3.7	217	163	211.1	118.1	234.4	213.2	92	166.2
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	12	116	6	21	65	8	37	13	13	<3
Приклад	159	25.3	86	103.1	42	195.4	190	215.4	152.1	169.3
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	19	13	29	37	15	306	665	281	11	18
Приклад	84.2	2.7	202	24	248.2	63	153.3	47	3.9	3.10
mTOR IC <sub>50</sub> [нМ]	53	5	32	73						
Приклад	124	76	221.1	198						

Ефективність сполук, запропонованих в даному винаході, для блокування активації шляху РІЗК/РКВ продемонстрована з використанням клітин за методикою оберненого скринінгу білків для точного кількісного дослідження опосередкованого сполукою формули І інгібування

фосфорилування клітин Rat1, стабільно трансфікованих активованими варіантами ізоформ альфа, бета або дельта кінази PI3:

Клітини та умови вирощування клітин:

- Клітини лінії Rat1, що стабільно експресують вміщуючу мітку муг-НА, конститутивно активну субодиницю ізоформ  $\alpha$ ,  $\beta$  або  $\delta$  каталітичних субодиниць p110 PI3K класу I (показано, що додавання сигналу міристилювання на N-кінці ізоформ p110 приводить до конститутивної активації PI3K та відповідних сигналів в прямому напрямку, таких як фосфорилування PKB за Ser473) вирощують в модифікованому за методикою Дульбекко середовищі Ігла (МДСІ, з великим вмістом глюкози, GIBCO, cat. No. 41956-039) з додаванням 10 % інактивованої нагріванням фетальної телячої сироватки (Amimed, cat. No. 2-01F16-I), 1 % L-глутаміну (Invitrogen, cat. No. 25030-02), 1 % суміші пеніцилін-стрептоміцин (GIBCO, cat. No. 15140-114) та 10 мкг/мл пуроміцину (Sigma, cat. No. P9620).

Обробка клітин сполукою та приготування зразків:

- Клітини Rat1-myr-NA-p110 альфа, бета та дельта трипсинізують та підраховують лічильником клітин CASY TT (Schärfe System GmbH, Reutlingen Germany). Клітини розводять в свіжому повному середовищі МДСІ та  $3 \times 10^4$  клітин/150 мкл/лунка висівають в 96-лункові культуральні планшети фірми TPP (TPP, cat. No. 92096). Планшети інкубують при 37 °C та 5 % CO<sub>2</sub> у зволоженій атмосфері впродовж не менше 20 год. В день проведення експерименту готують свіжі робочі розчини сполуки формули I з 8-ступінчастими серійними розведеннями (об./об.) в ДМСО. Робочі розчини додатково розводять у співвідношенні 1/500 середовищем для вирощування клітин з одержанням кінцевих концентрацій сполуки, рівних 10, 3,333, 1,111, 0,370, 0,123, 0,041, 0,014, 0,005 мкМ. Кінцеву концентрацію ДМСО підтримують постійною та рівною 0,2 %. Середовище для вирощування клітин, що містить 0,2 % ДМСО, використовують як контроль з впливом тільки розріджувача. Після інкубації клітини обробляють серійно розведеною сполукою. В лунки, що містять клітини та 150 мкл середовища МДСІ, додають 50 мкл суміші сполуки з середовищем та інкубують впродовж 30 хвил. (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>). Після інкубації впродовж 30 хвил. суміш з середовищем швидко видаляють відсмоктуванням. Для лізису клітин готують свіжу суміш 10 % літичного буферу CLB1 CeLyA (Zeptosens, cat. No. 9000), буферу для нанесення 90 % CSBL1 CeLyA (Zeptosens, cat. No. 9020) та додають 1 % октил- $\beta$ -D-глюкопіранозид (SIGMA, cat. No. 08001-5G) та 1 мМ ортованадат Na (Sigma, cat. No. S-6508). В кожен лунку додають 50 мкл описаної суміші, що містить літичний буфер, потім впродовж 10 хвил. інкубують на льоду. Після додаткового циклу заморожування-відтаювання в лунки додають ще 50 мкл суміші, що містить літичний буфер, що не містить октил- $\beta$ -D-глюкопіранозид, та 90 мкл лізату клітин переносять в 96-лунковий планшет з V-подібним дном (Fisher Scientific, cat. No. 6067Y), потім проводять стадію центрифугування (5 хвил., 1500 об/хвил. при 19 °C в центрифугі Eppendorf 5810R) для видалення клітин, що не піддалися лізису.

Нанесення на чипи ZeptoMARK®:

- Зразки наносять на мікрочипи для дослідження білків ZeptoMARK® PWG (Zeptosens, Witterswil, Switzerland) за допомогою основаного на п'єзоелектричному мікродозаторі безконтактного приладу Nano-Plotter 2.1 (GeSiM, Grosserkmannsdorf, Germany). Кожен зразок наносять в 4 різних концентраціях (d1=100 %, d2=75 %, d3=50 %, d4=25 %) шляхом розведення лізату клітин відповідним об'ємом суміші, що містить літичний буфер. Після нанесення на мікрочипи для дослідження білків ZeptoMARK® чипи інкубують впродовж 1 години при 37 °C. Для забезпечення однорідних результатів блокування за допомогою ультразвукового розпилювача вводять блокуючий буфер CeLyA BB1 (Zeptosens, cat. No. 9040). Після блокування впродовж 20 хвил. чипи ретельно промивають деіонізованою водою (якості Milli-Q, 18 МОм·см) та сушать в потоці суміші азоту з повітрям.

Детектування сигналу ZeptoREADER та аналіз даних:

- Після нанесення зразків та проведення процедури блокування чипи ZeptoMARK® переносять в ZeptoCARRIER (Zeptosens, cat. No. 1100), 6 проточних лунок якого окремо відповідають 6 рядам на чипі, та двічі промивають за допомогою 200 мкл буферу для аналізу CAB1 CeLyA (Zeptosens, cat. No. 9032). Потім буфер для аналізу відсмоктують та кожен секцію інкубують із 100 мкл первинних антитіл-мішеней (pAkt Ser473; CST#9271) при КТ впродовж ночі. Після інкубації первинні антитіла видаляють, ряди двічі промивають буфером CAB1 та додатково інкубують із 100 мкл мічених за допомогою Alexa fluor 647 фрагментів кролячих антитіл до IgG Fab (Invitrogen; #Z25305) впродовж 1 години при КТ в темноті. Після інкубації ряди двічі промивають за допомогою 200 мкл буферу CAB1. Флуоресценцію зв'язаних з мішенню фрагментів Fab розраховують за допомогою приладу ZeptoReader (Zeptosens, Witterswil, Switzerland) з використанням лазера (довжина хвилі збудження 635 нм) та камери на основі пристрою із зарядовим зв'язком. Сигнал флуоресценції реєструють при тривалості

експонування, рівній 1, 3, 5 та 10 с в залежності від інтенсивності сигналу. Отримані 4 зображення для кожного ряду зберігають у вигляді 16-бітових файлів в форматі TIF.

- Зображення флуоресценції для кожного ряду аналізують за допомогою програмного забезпечення ZeptoVIEW Pro 2.0 (Zeptosens, Witterswil, Switzerland) та розраховують відносну інтенсивність флуоресценції для кожного сигналу. Діапазон активності, вираженої за допомогою  $IC_{50}$ , за даними цього дослідження переважно становить від приблизно 1 нМ та приблизно 10 мкМ, більш переважно від приблизно 1 нМ та приблизно 1 мкМ.

Rat1-myr-p110 альфа

p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	51	17	9	41	264	383	50	21	129	134	38
Приклад	132	27.1	174	250	78	58.3	10.2	151	196.2	108	166.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	7	25	139	30	<5	150	<5	253	136	14	8
Приклад	249	25.3	18	30.1	161	141.1	146.1	154.2	227	5.2	193
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	14	5	23	7	552	72	197	<5	371	151	46
Приклад	43.1	29.1	202	97	2.1	240	83	87.3	242.2	148.4	1.3
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	344	<5	45	<5	9	33	33	30	88	7	8
Приклад	175.3	144.3	196.1	94	58.2	87.4	102	254	155.4	28.1	51.3
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	35	20	<5	12	55	70	21	82	20	28	352
Приклад	3.5	168.1	84.1	98.3	109	146.4	58.1	1.7	178	15.3	15.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	13	9	65	7	168	36	47	35	6	12	166
Приклад	99	1.8	207	103.2	22	138	65	39	220.3	64	67
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	5	32	143	9	244	<5	206	7	<5	128	26
Приклад	36	6.2	93.2	28.3	92	153.2	75	159	163	3.12	45.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	44	<5	29	5	22	124	234	7	17	18	<5
Приклад	247.4	122	31	166.4	1.1	177.2	91	5.1	234.4	2.5	160.1
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	<5	175	324	<5	16	<5	60	846	14	11	6
Приклад	146.2	247.3	137	180.1	215.1	118.5	45.1	56.5	51.4	206.1	142.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	13	96	25	10	12	8	<5	63	18	<5	50
Приклад	155.1	66	58.4	142.3	100	25.6	186	195.1	221.2	116	29.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	<5	26	10	<5	138	43	115	<5	53	73	45
Приклад	93.1	144.1	168.3	241	34	215.2	212.2	118.4	4.4	17.1	3.6
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	47	9	50	30	192	<5	6	5	<5	26	38
Приклад	103.1	6.3	3.3	4.6	8.2	148.2	187	155.2	248.1	233	185.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	8	95	14	7	23	162	17	51	49	214	28
Приклад	188	54.1	27.2	152.1	199	33	90.2	57	149.3	46	2.7
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	191	107	9	<5	20	265	10	14	24	208	10
Приклад	21.1	118.3	177.1	148.3	74	63	1.6	191.1	3.1	115	111
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	44	180	13	10	5	134	8	16	46	44	77
Приклад	2.9	76	23.1	203	4.9	4.7	204	4.1	2.8	194.1	197.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	5	6	37	282	104	<5	125	123	<5	6	102
Приклад	25.1	165	71	117	224.2	95	213.1	152.3	164	52	154.1
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	1	55	33	63	26	13	141	166	285	227	<5
Приклад	79	222	86.2	148.1	1.9	215.3	126	72	214	246	89
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	59	14	9	10	74	187	12	159	<5	28	<5
Приклад	175.2	4.2	172	156	16.1	85.2	51.6	2.2	128.2	247.1	144.2
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	52	25	45	82	829	16	33	<5	126	40	7
Приклад	139	15.1	242.1	125.2	60.2	173	1.2	157	206.2	166.3	77
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	21	8	8	23	76	32	375	13	85	77	13
Приклад	129	118.1	86	183	205	238	53.2	234.2	107	105	81.1
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	108	29	19	13	9	75	51	65	23	120	8
Приклад	217	140.2	153.1	61	171	125.1	49	2.4	197.1	3.2	35
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	12	18	214	10	26	< 5	5	68	21	279	26
Приклад	2.3	179	3.4	216	135	1.10	127	4.3	17.3	229	14
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	42	6	44	7	20	157	41	375	14	61	98
Приклад	54.2	43.2	30.2	158.2	215.4	142.1	131	21.2	7.2	6.1	37.1
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	9	22	<5	44	14	10	304	20	11	24	730
Приклад	145.2	1.4	155.3	82	45.3	3.9	56.3	208	211.1	112	245
p-PKB $IC_{50}$ [нМ]	97	80	18	5	126	69	<5	28	71	41	36

Приклад	25.5	149.2	253	184	59.1	145.1	141.2	198	104	44	243
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	<5	10	51	19	17	9	77	28	<5	237	22
Приклад	189	220.1	181	169.3	51.5	194.2	40	239	236	87.5	166.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	172	<5	221	237	19	36	<5	114	52	337	268
Приклад	146.6	118.2	32.2	3.11	190	42	248.4	158.4	219	73	170
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	40	57	594	15	35	10	<5	10	9	27	20
Приклад	143	210	10.1	182	167	141.3	60.1	234.1	150.1	169.1	146.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	20	<5	<5	108	755	13	5	589	84	32	18
Приклад	195.4	88.1	200	80.2	69	185.1	128.1	8.1	140.1	251	209
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	<5	<5	<5	18	254	158	11	78	6	85	6
Приклад	84.2	85.1	90.1	237	121	4.8	23.2	24	119	32.1	158.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	<5	9	27	14	<5	8	296	42	828	7	15
Приклад	51.1	56.4	191.2	221.1	162	211.2	85.3	6.4	247.5	150.2	51.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	<5	22	59	48	92	135	12	90	48	73	16
Приклад	98.1	218	3.10	195.2	195.3	212.1	96	25.2	41	47	56.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	8	10	818	15	12	<5	301	72	8	303	115
Приклад	16.5	98.2	113	3.8	59.2	87.2	166.5	50	29.3	114	244
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	159	9	19	15	7	34	<5	20	220	37	67
Приклад	26	248.3	224.1	234.3	38	153.3	158.3	55	81.2	12	16.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	58	67	12	<5	12	13	53	80	11	151	469
Приклад	213.2	110	192	25.4	146.5	80.1	58.5	225	223	16.2	62
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	19	15	24	17	11	31	12	303	40	19	22
Приклад	17.2	53.1	88.2	175.1	136	149.1	201	56.2	37.3	220.2	4.5
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	43	<5	76	45	<5	16	12	460	234	<5	17
Приклад	3.7	180.2	28.2	247.2	176	1.5	252	169.2	16.4	87.1	147
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	<5	141	12	330							
Приклад	152.2	2.6	168.2	130							

## Rat1-myr-p110 бета

p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	63	7	386	<5	21	141	86	21	49	5	84
Приклад	207	155.2	244	153.2	55	2.9	66	27.1	144.1	156	149.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	<5	38	17	36	9	173	25	89	6	24	88
Приклад	43.2	211.2	95	45.3	52	21.1	168.1	109	236	64	158.4
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	21	111	22	114	6	24	14	207	118	38	37
Приклад	179	225	86	195.1	148.2	169.3	58.2	148.4	135	2.7	175.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	153	196	<5	70	22	37	77	18	64	41	87
Приклад	34	80.2	200	16.2	209	169.1	197.2	81.1	251	2.8	247.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	168	13	16	22	308	7	10	72	38	135	15
Приклад	145.1	141.3	177.1	5.2	115	23.1	35	167	138	37.1	234.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	52	30	<5	725	9	148	185	223	13	93	11
Приклад	6.4	103.1	118.5	32.2	127	22	212.2	206.1	203	29.1	142.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	386	23	<5	22	<5	275	386	16	34	11	220
Приклад	2.4	1.5	162	210	118.4	229	245	215.3	186	43.1	227
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	196	16	<5	389	41	72	428	52	937	29	<5
Приклад	47	99	171	27.2	105	4.6	137	247.1	10.1	131	118.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	659	497	119	45	245	37	171	6	55	189	13
Приклад	117	219	3.6	243	154.2	96	67	85.1	233	195.2	80.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	634	52	92	22	22	66	51	18	110	86	8
Приклад	53.2	183	54.1	155.1	151	149.1	3.7	182	32.1	166.2	1.8
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	795	20	6	124	15	<5	8	9	8	295	13
Приклад	2.1	252	152.1	24	29.3	141.2	248.4	146.1	84.1	81.2	172
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	98	29	139	265	<5	139	8	115	240	8	8
Приклад	125.1	173	58.4	59.1	87.1	148.1	88.1	25.5	247.3	159	5.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	29	160	11	57	7	64	383	16	10	31	457
Приклад	56.1	193	56.4	17.1	176	39	75	136	90.2	84.2	226
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	40	25	6	586	20	18	11	16	15	18	14
Приклад	17.2	248.3	168.3	169.2	221.1	14	150.1	184	6.3	2.5	118.1

p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	266	766	29	59	110	12	48	43	38	548	81
Приклад	205	85.3	202	224.1	4.4	144.2	215.1	118.3	192	3.3	248.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	42	6	<5	97	356	6	<5	110	13	22	113
Приклад	44	25.1	90.1	250	76	4.9	160.1	71	111	1.6	110
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	28	10	96	68	516	<5	6	46	37	36	16
Приклад	61	16.5	1.3	149.2	62	87.2	158.2	185.1	41	140.2	129
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	47	407	386	85	37	18	231	9	417	127	161
Приклад	155.4	87.5	78	87.4	187	168.2	18	51.3	73	146.4	175.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	22	14	715	959	136	29	428	154	<5	30	299
Приклад	17.3	103.2	92	206.2	2.6	28.1	146.6	4.8	163	58.1	72
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	6	94	88	12	26	<5	157	128	29	23	38
Приклад	23.2	239	185.2	204	254	161	1.4	240	146.5	3.8	30.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	20	57	26	19	510	273	6	43	130	119	23
Приклад	3.1	143	234.2	4.1	3.11	21.2	220.3	65	224.2	213.2	60.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	108	70	199	37	166	116	113	103	22	15	444
Приклад	196.2	3.10	212.1	104	3.12	2.3	1.9	221.2	122	25.6	121
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	17	21	59	28	29	342	995	119	92	49	13
Приклад	234.1	15.1	234.4	88.2	3.5	213.1	242.2	146.3	68	31	98.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	18	61	125	9	55	725	8	16	176	17	10
Приклад	116	59.2	28.2	38	153.3	114	77	253	70	153.1	152.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	81	66	<5	26	6	16	73	409	99	103	19
Приклад	194.1	1.1	189	199	128.2	98.3	25.3	56.2	132	196.1	3.9
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	52	58	30	<5	265	65	300	35	58	121	17
Приклад	222	10.2	147	180.1	126	40	142.1	7.2	191.2	4.7	97
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	19	391	541	530	6	39	106	235	284	22	41
Приклад	142.3	91	46	15.2	51.2	16.3	57	37.3	82	249	247.4
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	17	17	55	53	744	152	40	38	11	49	128
Приклад	158.1	4.5	237	86.2	63	49	197.1	12	146.2	178	108
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	32	9	104	<5	353	692	101	47	248	17	43
Приклад	180.2	93.1	154.1	241	83	175.3	107	6.2	3.4	208	53.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	187	39	80	615	<5	10	37	<5	<5	113	27
Приклад	125.2	139	45.1	4.3	1.10	174	198	164	51.1	215.2	218
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	10	21	184	162	19	<5	516	143	294	10	553
Приклад	194.2	1.2	195.3	141.1	201	144.3	85.2	29.2	246	150.2	2.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	10	100	66	214	15	226	136	18	608	94	11
Приклад	148.3	140.1	42	33	28.3	26	215.4	220.1	214	242.1	165
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	54	494	73	43	119	<5	281	7	24	138	13
Приклад	181	177.2	112	30.2	50	155.3	58.3	79	223	3.2	145.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	8	116	56	43	22	6	34	61	161	10	12
Приклад	157	238	74	54.2	188	36	16.1	211.1	217	119	51.6
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	14	11	119	19	113	11	57	27	102	<5	326
Приклад	100	94	166.3	4.2	152.3	166.4	216	128.1	58.5	158.3	8.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	36	54	21	<5	147	23	43	370	32	18	34
Приклад	45.2	191.1	15.3	87.3	1.7	195.4	6.1	170	220.2	98.2	102
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	16	7	<5	54							
Приклад	190	25.4	89	166.1							

Rat1-муг-p110 дельта

p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	140	5	7	24	399	56	15	516	37	298	28
Приклад	1.3	153.2	164	146.1	33	216	51.3	51.5	3.8	67	16.5
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	564	19	8	88	141	323	131	266	54	13	72
Приклад	146.6	38	248.4	191.2	154.1	80.2	240	126	190	236	192
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	810	69	59	9	5	53	10	356	26	10	59
Приклад	69	225	4.1	155.3	189	210	118.2	63	23.1	160.1	29.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	154	15	92	84	38	58	15	86	19	18	508
Приклад	45.1	150.2	41	144.1	4.5	138	88.1	58.4	142.2	146.2	27.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	234	238	71	401	906	10	177	140	90	45	297

Приклад	29.2	207	68	108	21.1	201	75	1.9	6.1	28.1	219
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	636	30	127	202	433	9	471	158	869	11	21
Приклад	247.3	234.3	131	34	226	241	93.2	185.2	169.2	144.3	141.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	634	530	9	11	882	25	22	219	42	115	69
Приклад	87.5	73	25.1	56.4	2.4	95	51.2	37.1	145.2	215.4	59.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	839	91	541	9	83	895	12	370	559	8	138
Приклад	47	15.1	2.2	25.4	208	242.2	157	148.4	177.2	36	40
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	672	38	833	314	249	130	341	64	772	577	362
Приклад	53.2	29.3	166.5	18	1.7	16.1	121	31	205	58.3	37.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	631	46	158	66	91	132	154	14	50	22	73
Приклад	91	129	42	103.1	243	197.1	224.1	1.8	168.1	77	248.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	84	26	768	56	84	50	41	224	79	170	1630
Приклад	3.10	203	212.1	221.2	39	56.1	169.3	85.2	12	24	10.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	275	280	10	22	21	15	157	44	442	12	68
Приклад	70	74	128.2	86	195.4	172	25.5	4.2	49	144.2	222
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	473	247	43	101	24	44	118	43	7	131	5
Приклад	3.2	25.2	100	193	187	253	149.1	98.3	168.3	1.4	1.10
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	62	946	33	32	41	91	8	363	56	450	19
Приклад	6.4	2.1	152.2	25.6	221.1	87.4	93.1	135	149.2	26	155.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	137	29	57	140	547	42	74	58	25	106	12
Приклад	3.5	199	86.2	251	4.7	98.1	14	196.1	179	103.2	148.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	377	133	232	<5	288	14	1508	90	8	314	41
Приклад	71	146.4	3.6	90.1	57	148.3	16.4	175.1	4.9	82	188
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	66	178	134	276	120	119	479	41	403	66	343
Приклад	136	215.2	44	62	109	234.4	206.2	171	141.1	1.2	195.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	24	103	255	196	78	62	212	66	59	50	390
Приклад	146.3	17.1	195.3	110	152.3	140.2	28.2	209	98.2	173	76
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	749	59	58	11	30	186	56	19	235	7	631
Приклад	85.3	25.3	17.2	166.4	1.6	3.7	122	153.1	229	119	213.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	157	16	86	211	366	51	9	595	89	91	35
Приклад	64	79	147	3.12	32.2	183	94	137	198	167	141.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	249	193	396	307	48	13	26	204	719	112	69
Приклад	217	32.1	118.3	140.1	176	155.2	234.1	59.1	245	153.3	112
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	5	168	165	96	240	22	425	145	34	95	240
Приклад	80.1	149.3	2.9	52	227	35	117	132	116	158.4	2.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	145	59	56	336	27	12	86	91	12	211	347
Приклад	194.1	88.2	27.1	197.2	194.2	174	143	30.1	156	211.1	244
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	21	<5	23	85	28	132	357	837	100	30	127
Приклад	118.4	87.1	220.1	242.1	7.2	224.2	58.5	246	15.3	97	128.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	46	118	40	70	213	223	7	959	90	27	44
Приклад	43.1	250	151	139	45.3	51.4	89	78	148.1	186	54.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	28	33	41	151	602	412	18	7	306	382	128
Приклад	17.3	85.1	180.1	16.2	21.2	8.2	84.1	87.3	142.1	81.2	53.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	154	418	280	297	927	50	205	219	360	45	43
Приклад	195.1	3.4	145.1	22	3.3	1.5	4.6	2.6	175.2	206.1	58.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	22	278	81	91	13	24	116	39	21	53	468
Приклад	215.3	4.8	1.1	125.1	220.3	28.3	254	252	150.1	218	56.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	29	326	49	42	56	197	106	45	<5	7	12
Приклад	51.1	185.1	237	3.1	182	10.2	247.4	158.1	161	200	43.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	70	50	103	225	78	105	29	162	56	246	26
Приклад	169.1	3.9	223	72	102	2.8	249	105	191.1	61	233
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	24	18	458	489	9	105	110	16	508	288	330
Приклад	6.3	23.2	154.2	46	204	211.2	104	152.1	83	247.2	215.1
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	570	33	24	327	6	102	54	19	772	15	8
Приклад	50	60.1	180.2	238	118.5	65	55	168.2	3.11	158.2	165
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	62	41	61	12	24	335	59	<5	45	36	23
Приклад	181	239	125.2	58.2	159	196.2	146.5	87.2	220.2	2.5	142.3
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	16	39	112	27	23	28	46	59	25	11	60

Приклад	184	177.1	54.1	5.2	234.2	202	90.2	155.4	248.3	81.1	96
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	19	85	57	12	607	157	203	18	50	62	16
Приклад	99	178	166.1	163	170	247.1	45.2	111	166.2	2.7	84.2
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	111	15	76	155	<5	125	155	176	18	18	193
Приклад	166.3	51.6	6.2	4.4	158.3	16.3	30.2	66	127	5.1	107
p-PKB IC <sub>50</sub> [нМ]	787	12									
Приклад	4.3	118.1									

Ефективність сполук, запропонованих в даному винаході, що роблять інгібуючий вплив в прямому напрямку комплексу mTORC1 (mTOR/raptor) продемонстрована з використанням клітин за методикою оберненого скринінгу білків для точного кількісного дослідження опосередкованого лікарським засобом інгібування фосфорилування рибосомного білку S6 по Ser235/236 в фібробластах позбавлених TSC1 ембріонів мишей (MEF).

Клітини та умови вирощування клітин:

Клітини TSC1-/- MEFs (представив D. Kwiatkowski) вирощують в модифікованому за методикою Дульбекко середовищі Ігла (МДСІ, з великим вмістом глюкози, GIBCO, cat. No. 41956-039) з додаванням 10 % інактивованої нагріванням фетальної телячої сироватки (Amimed, cat. No. 2-01F16-I), 1 % L-глутаміну (Invitrogen, cat. No. 25030-02), 1 % суміші пеніцилін-стрептоміцин (GIBCO, cat. No. 15140-114) в інкубаторі при 37 °C середовищі з 5 % CO<sub>2</sub> та відносній вологості 95 %.

Обробка клітин та приготування зразків:

Клітини TSC1-/- трипсинізують та підраховують лічильником клітин CASY TT (Schärfe System GmbH, Reutlingen Germany). Клітини розводять в свіжому повному середовищі МДСІ та  $0,75 \times 10^4$  клітин/150 мкл/лунку висівають в 96-лункові культуральні планшети фірми TPP (TPP, cat. No. 92096). Планшети інкубують при 37 °C та 5 % CO<sub>2</sub> у зволоженій атмосфері впродовж не менше 20 год. В день проведення експерименту готують свіжі робочі розчини сполуки з 8-ступінчатими серійними розведеннями (об./об.) в ДМСО. Робочі розчини додатково розводять у співвідношенні 1/5000 середовищем для вирощування клітин з одержанням кінцевих концентрацій сполуки, рівних 1, 0,3333, 0,1111, 0,037, 0,0123, 0,041, 0,0014, 0,005 мкМ. Кінцеву концентрацію ДМСО підтримують постійною та рівною 0,02 %. Середовище для вирощування клітин, що містить 0,02 % ДМСО, використовують як контроль з впливом тільки розріджувача. Після інкубації клітини обробляють серійно розведеною сполукою. В лунки, що містять клітини та 150 мкл середовища МДСІ, додають 50 мкл суміші сполуки із середовищем та інкубують впродовж 60 хвил. (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>). Після інкубації впродовж 60 хвил. суміш з середовищем швидко видаляють відсмоктуванням. Для лізису клітин готують свіжу суміш 10 % літичного буферу (Zeptosens, cat. No. 9000), 90 % CSBL1 CeLyA буферу для нанесення (Zeptosens, cat. No. 9020) та додають 1 % октил-β-D-глюкопіранозид (SIGMA, cat. No. 08001-5G) та 1 мМ ортованадат Na (Sigma, cat. No. S-6508). В кожну лунку додають 50 мкл описаної суміші, що містить літичний буфер, потім впродовж 10 хвил. інкубують на льоду. Після додаткового циклу заморожування-відтаювання в лунки додають ще 50 мкл суміші, що містить літичний буфер, яка не містить октил-β-D-глюкопіранозид, та 90 мкл лізату клітин переносять в 96-лунковий планшет з V-подібним дном (Fisher Scientific, cat. No. 6067Y), потім проводять стадію центрифугування (5 хвил., 1500 об/хвил. при 19 °C в центрифугі Eppendorf 5810R) для видалення клітин, що не піддалися лізису.

Нанесення на чипи ZeptoMARK®:

Нанесення на чипи проводять за описаною вище методикою.

Детектування сигналу ZeptoREADER та аналіз даних:

Детектування сигналу та аналіз даних проводять за описаною вище методикою з використанням рибосомного білку pS6 Ser235/ 236 (CST, cat. No. #2211) як первинних антитіл.

Діапазон активності, вираженої за допомогою IC<sub>50</sub>, за даними цього дослідження переважно становить від приблизно 0,1 нМ до приблизно 1 мкМ, більш переважно від приблизно 0,1 нМ до приблизно 0,5 мкМ.

p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	3	60	1	6	61	31	36	4	14	46
Приклад	132	112	202	2.7	16.3	195.2	153.3	100	30.1	107
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	30	11	1	8	39	24,99	2	15	<0,5	1
Приклад	37.1	15.1	25.6	25.5	215.1	51.5	88.1	3.6	144.3	87.2
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	5	9	7	5,63	3	7	3	21	<0,5	4
Приклад	195.1	29.1	96	169.1	215.2	12	206.1	211.1	118.5	247.4
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	1	174	3	5	1	10	7	<0,5	2	6,94

Приклад	118.2	58.3	247.1	77	51.2	2.5	167	43.2	28.3	149.3
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	6	3,56	10	2,66	2	4	35	23	5	<5
Приклад	59.1	34	56.2	146.5	51.3	56.1	90.2	74	84.2	1.8
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	19	8	<0,5	75	1	<5	41	78	4	46
Приклад	81.2	158.1	168.2	92	156	102	246	110	153.1	45.3
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	666	1	17	5	13	1	11	1	5	2
Приклад	21.2	172	108	54.1	4.5	183	109	201	140.1	234.3
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	1	3	41	<0,5	6	38	91	<5	2	5
Приклад	215.3	174	87.4	146.1	135	83	50	1.5	190	208
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	4	3	4	1,02	43	355	37	234	111	4
Приклад	99	86	191.1	186	53.1	120	205	27.2	85.3	222
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	2	44	3	<5	5	66	<5	<0,5	11	5
Приклад	199	1.9	233	253	86.2	65	28.1	25.4	51.4	118.1
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	98	<0,5	20	1	<0,5	1,69	5	4	4	7
Приклад	62	241	152.3	148.3	142.2	81.1	79	1.1	243	88.2
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	13	2	2	1,32	11	43.5	3	5	3	91,69
Приклад	27.1	152.1	23.2	169.3	3.8	45.1	43.1	131	136	166.5
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	15	8,15	1	199	1	3	4	11	3	13
Приклад	4.1	188	152.2	3.4	158.2	224.1	151	229	181	250
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	5	13	1	<5	3	35	50	17	1	1
Приклад	64	103.1	144.2	1.6	220.2	247.3	145.1	15.3	60.1	150.1
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	1	13,5	17	80	32	2	33	2	1	2
Приклад	221.2	7.2	82	44	175.2	177.1	17.2	125.1	119	118.4
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	558	77	2	31	33	<0,5	1	3	58	48
Приклад	32.2	206.2	194.2	195.3	251	51.6	175.1	146.3	72	52
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	22	1	1	20	3	1	7	49,41	127	1
Приклад	203	85.1	54.2	194.1	171	141.2	197.2	213.1	47	129
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	27	79	32	<0,5	4	10	46	5,53	2	3
Приклад	22	170	210	122	58.2	5.1	214	193	178	58.5
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	3	10	2	9	1	35	87	1	6	5,53
Приклад	127	13	195.4	149.1	157	223	17.1	221.1	219	147
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	1	4	278	6	5	36	130	1	<0,5	2
Приклад	166.4	139	146.6	116	182	40	56.5	148.2	220.3	173
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	21	22	2	7	<0,5	508	<0,5	15	181	1
Приклад	2.8	148.1	176	4.2	90.1	133	204	118.3	16.2	95
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	3	9	32	6	6	5	7	1	11	3
Приклад	38	128.1	185.2	237	87.3	184	212.1	128.2	32.1	80.1
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	41	1	25	1,89	11	1	<0,5	3	3	2
Приклад	30.2	59.2	244	187	60.2	164	168.3	154.1	98.1	209
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	20	39	201	4	1	5	12	123	1	9
Приклад	224.2	104	247.5	29.3	234.2	192	146.4	14	155.2	247.2
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	28	2	30	23	2	1	72	5	17	10,11
Приклад	80.2	141.3	3.7	41	4.9	150.2	45.2	51.1	180.2	234.4
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	2	2	2	9	18	<0,5	7	33	33	18
Приклад	242.1	155.1	58.4	234.1	55	218	197.1	16.1	6.1	155.4
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	36	0,94	3	2	24	1	1	6	255	<0,5
Приклад	142.1	145.2	166.1	84.1	10.2	155.3	168.1	25.2	3.3	89
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	1	<0,5	40	88	16	<0,5	39	10	27	11
Приклад	1.10	36	3.1	242.2	70	215.4	154.2	179	2.9	240
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	36	37	1	1	2	1	6	13	13	180
Приклад	91	39	142.3	239	161	93.1	140.2	16.5	71	87.5
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	43	22	10	22	2	13.38	3	2	175	3
Приклад	245	207	6.4	93.2	146.2	63	42	249	3.12	149.2
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	1	10	200	1	<0,5	151	3	5	9	1
Приклад	165	217	76	61	158.3	175.3	198	57	137	220.1
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	3	98	154	217	58	17,7	5	7	8	5.33
Приклад	111	46	117	49	3.5	148.4	26	226	159	126
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	1	9	2	<0,5	125	10	5	2	12	11



Приклад	189	24	144.1	200	196.2	196.1	252	163	227	211.2
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	3	3	2	2.26	15	58	1	8	4	5
Приклад	103.2	17.3	35	166.2	37.3	254	56.4	6.2	225	3.9
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	<0,5	844	3	5	5	10	<0,5	5	2	34
Приклад	216	37.4	138	191.2	166.3	3.10	160.1	5.2	25.3	141.1
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	5	9	8	3	4	1	6	10	35	150
Приклад	125.2	143	6.3	97	23.1	25.1	238	4.4	185.1	158.4
p-S6 IC <sub>50</sub> [нМ]	3									
Приклад	58.1									

Також існують методики, які можуть продемонструвати протипухлинну активність сполук формули (I) in vivo.

Наприклад, самок позбавлених виделочкової залози мишей nu/nu Harlan (Indianapolis, Indiana, USA) з трансплантованими підшкірно гліобlastомами U87MG людини можна використовувати для визначення протипухлинної активності інгібіторів кінрази PI3. В день 0 тваринам, яким перорально давався наркоз за допомогою Forene® (1-хлор-2,2,2-трифторетилдифторметиловий ефір, Abbot, Wiesbaden, Germany), в лівий бік під шкіру поміщають фрагмент пухлини масою приблизно 25 мг та утворену невелику рану закривають скобкою для зшивання ран. Коли об'єм пухлини досягне 100 мм<sup>3</sup>, мишей випадковим чином ділять на групи по 6-8 тварин та починають лікування. Лікування проводять впродовж 2-3 тижнів шляхом проведеного 1 раз на добу (або рідше) перорального, внутрішнього або внутрішньочеревинного введення сполуки формули (I) в підходящому розріджувачі в необхідних дозах. Пухлини вимірюють штангенциркулем два рази на тиждень та розраховують об'єм пухлин.

Як альтернатива лінії клітин U87MG таким же чином можна використовувати інші лінії клітин, наприклад,

- лінію клітин аденокарциноми молочної залози MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; див. також In Vitro 14, 911-15 [1978]);

- лінію клітин карциноми молочної залози MDA-MB 231 (ATCC No. HTB-26; див. також In Vitro 12, 331 [1976]);

- лінію клітин карциноми молочної залози MDA-MB 453 (ATCC No. HTB-131);

- лінію клітин карциноми товстої кишки Colo 205 (ATCC No. CCL 222; див. також Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);

- лінію клітин карциноми передміхурової залози DU145 DU 145 (ATCC No. HTB 81; див. також Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]),

- лінію клітин карциноми передміхурової залози PC-3 (особливо переважна; ATCC No. CRL 1435; див. також Cancer Res. 40, 524-34 [1980]) та лінію клітин карциноми передміхурової залози PC-3M;

- лінію клітин аденокарциноми легенів людини A549 (ATCC No. CCL 185; див. також Int. J. Cancer 17, 62-70 [1976]),

- лінію клітин NCI-H596 (ATCC No. HTB 178; див. також Science 246, 491-4 [1989]);

- лінію клітин рака підшлункової залози SUIT-2 (див. Tomioka et al., Cancer Res. 61, 7518-24 [2001]).

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Новартіс АГ  
<120> ПОХІДНІ ІН-ІМІДАЗО[4,5-с]ХІНОЛІНОНУ

<130> PAT053505A

<150> US 61/184141 <151> 2009-06-04

<160> 19

<170> Patentin version 3.3

<210> 1

<211> 28

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Праймер ПЛР

<400> 1

cgagaatg atagattata tgaagaat 28

<210> 2

<211> 30

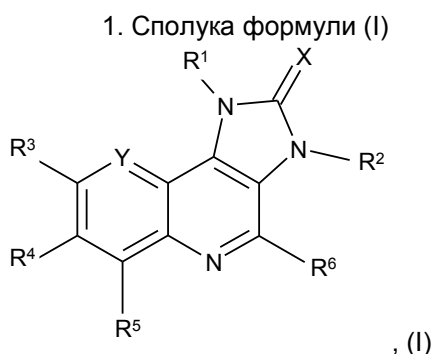
<212> ДНК

<213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 2  
 5 tgggttaatg ctgttcatac gtttgtcaat 30  
 <210> 3  
 <211> 76  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 10 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 3  
 gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat 60  
 agattatatg aagaat 76  
 15 <210> 4  
 <211> 54  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 20 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 4  
 attaaaccag gaggaggagg aggaggatgc ttcagtttca taatgcctcc tgct 54  
 <210> 5  
 <211> 26  
 25 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 5  
 30 ctagtggaat gtttactacc aaatgg 26  
 <210> 6  
 <211> 26  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 35 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 6  
 gttcaatgca tgctgtttaa ttgtgt 26  
 <210> 7  
 40 <211> 63  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 45 <400> 7  
 gggggaattt ccggtggtgg tgggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaaat 60  
 gga 63  
 <210> 8  
 <211> 56  
 50 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 8  
 55 agctccgtga tgggtatggt gatgtgctcc gttcaatgca tgctgtttaa ttgtgt 56  
 <210> 9  
 <211> 61  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 60 <220>

<223> Праймер ПЛР  
 <400> 9  
 gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60  
 с 61  
 5 <210> 10  
 <211> 42  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 10 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 10  
 gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42  
 <210> 11  
 <211> 45  
 15 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 11  
 20 gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatcgt ttgtc 45  
 <210> 12  
 <211> 42  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 25 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 12  
 tactagtccg cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42  
 <210> 13  
 30 <211> 54  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 35 <400> 13  
 actgaagcat cctcctctc ctctcctgg ttaatgctg ttcatacgtt tgtc 54  
 <210> 14  
 <211> 57  
 <212> ДНК  
 40 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 14  
 agctccgtga tggatggt gatgtgctcc agatctgtag tcttccgaa ctgtgtg 57  
 45 <210> 15  
 <211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 50 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 15  
 tcctcctct cctcctcctg gtttaatgct gttcatcgt ttgtc 45  
 <210> 16  
 <211> 26  
 55 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 16  
 60 atgcccctg gggtgactg ccccat 26

<210> 17  
 <211> 26  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 5 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 17  
 ctactgcctg ttgtctttgg acacgt 26  
 <210> 18  
 10 <211> 53  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 15 <400> 18  
 attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctgggggtgg actgccccat gga 53  
 <210> 19  
 <211> 56  
 <212> ДНК  
 20 <213> Штучна  
 <220>  
 <223> Праймер ПЛР  
 <400> 19  
 agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc ctgcctgttg tctttggaca cgttgt 56  
 25

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ



30 у якій  
 X позначає O або S;  
 Y позначає CH або N;  
 R<sup>1</sup> позначає заміщений або незаміщений 5-членний гетероарил;  
 R<sup>2</sup> позначає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл;  
 35 R<sup>3</sup> позначає заміщений або незаміщений арил або гетероцикліл; та  
 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> позначають водень;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.

2. Сполука за п. 1, у якій  
 R<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає піразоліл, тієніл, фурил, піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл,  
 40 оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, імідазоліл, тетразоліл або тіадіазоліл, кожен з  
 яких незалежно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибрані з групи, що  
 включає нижч. алкіл; галоген; галоген-нижч. алкіл; гідроксигрупу; карбоксигрупу; нижч.  
 алкоксигрупу; арил-нижч. алкіл; арил-нижч. алкоксигрупу; нижч. алканойлоксигрупу; нижч.  
 алканойл; гідрокси-нижч. алкіл; алкокси-нижч. алкіл;  
 45 гідрокси-нижч. алкоксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу;  
 циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл; алкіламіно-нижч. алкандііл; діалкіламіно-нижч. алкандііл;  
 N-нижч. алкіламіногрупу; N,N-ди-нижч. алкіламіногрупу; аміно-нижч. алкоксигрупу; нижч.  
 алканойламіногрупу; нижч. алканойл-нижч. алкіламіногрупу; бензоїламіногрупу; карбамоїл-нижч.  
 алкоксигрупу; N-нижч. алкілкарбамоїл-нижч. алкоксигрупу або N,N-ди-нижч. алкілкарбамоїл-  
 50 нижч. алкоксигрупу; амідінову групу; N-гідроксіамідінову групу; гідроксиламіногрупу;

алкоксиаміногрупу; нітрогрупу; гуанідинову групу; амідіно-нижч. алкіл; N-гідроксіамідіно-нижч. алкіл; карбоксигрупу; нижч. алкоксикарбоніл; феніл-нижч. алкоксикарбоніл; нижч. алканол; сульфогрупу; нижч. алкансульфоніл; сульфонамідну групу ( $\text{NH}_2\text{-S(O)}_2\text{-}$ ); діоксолову групу; фосфонову групу ( $\text{-P(=O)(OH)}_2\text{-}$ ); гідрокси-нижч. алкоксифосфорил або ди-нижч. алкоксифосфорил; карбамоїл; моно- або ди-нижч. алкілкарбамоїл; карбамоїл-нижч. алкіл; сульфамойл; сульфамідну групу; моно- або ди-нижч. алкіламіносальфоніл; нижч. алкансульфоніламіногрупу; нижч. алкансульфоніл-нижч. алкіламіногрупу; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл;  $\text{C}_6\text{-C}_{16}$ -арил, де  $\text{C}_6\text{-C}_{16}$ -арил є незаміщеним або містить будь-який із замісників, визначених вище; амінокарбоніл-нижч. алкіл; гетероцикліл, гетероцикліл-нижч. алкіл, гетероцикліл-нижч. алкоксигрупу або гетероцикліл-нижч. алкансульфаніл, де гетероцикліл являє собою заміщене або незаміщене 3-8-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 атоми азоту, кисню або сірки;  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкіл; гідрокси- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкіл; гетероарил, що містить 4 або 6 кільцевих атомів та 1-4 кільцевих гетероатомів, вибрані з групи, що включає O, N та S;  $\text{-NR}_8\text{R}_9$ , де  $\text{R}_8$  та  $\text{R}_9$  можуть бути однаковими або різними та незалежно позначають H, нижч. алкіл або нижч. циклоалкіл, або  $\text{R}_8$  та  $\text{R}_9$  разом з атомом N можуть утворювати 3-8-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 атоми азоту, кисню або сірки, та

$\text{R}^3$  позначає незаміщений феніл або феніл, заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що включає галоген; галоген-нижч. алкіл; гідроксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу; циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл; нижч. алкоксигрупу; гідрокси-нижч. алкіл; гідрокси-нижч. алкоксигрупу; нижч. алкіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл; амідіногрупу; N-гідроксіамідіногрупу; амідіно-нижч. алкіл; або N-гідроксіамідіно-нижч. алкіл; сульфоніл; алкілзаміщений сульфоніл; сульфонамідну групу; піролідінсульфоніл; нижч. алкілсульфоніламіногрупу; нижч. алкілсульфонілалканділаміногрупу; нижч. алкілсульфоніл-N-нижч. алкіламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; галогензаміщену [1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл; гетероцикл; гетероцикліл-нижч. алкіл; гетероарил або гетероарил-нижч. алкіл; або

$\text{R}^3$  позначає індоліл, 1-метил-2,3-дигідро-1H-індоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індоліл, піридил, піримідиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, піразоліл, піразиніл, хіноліл, 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1-(2-метоксіетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-диметиламіно-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 2-метокси-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридиніл, 2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридиніл, 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піrido[2,3-d][1,3]оксазиніл, 4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазиніл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл та 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-піrido[3,2-d][1,3]оксазиніл, кожен з цих гетероциклічних радикалів є незаміщеним або заміщений одним або двома радикалами, вибраними з групи, що включає галоген; галоген-нижч. алкіл; гідроксигрупу; аміногрупу; моно- або дизаміщену аміногрупу; циклічну аміногрупу; заміщену циклічну аміногрупу; аміно-нижч. алкіл; алкіламіно-нижч. алкіл; діалкіламіно-нижч. алкіл; циклоалкіламіноалкіл; дициклоалкіламіноалкіл; алкілциклоалкіламіноалкіл; нижч. алкоксигрупу; циклоалкоксигрупу; нижч. алкоксіалкіл; гідрокси-нижч. алкіл; гідрокси-нижч. циклоалкіл; гідрокси-нижч. алкоксигрупу; алкокси-нижч. алкоксигрупу; нижч. алкіл; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл; ціано-нижч. циклоалкіл; амідіногрупу; N-гідроксіамідіногрупу; амідіно-нижч. алкіл; N-гідроксіамідіно-нижч. алкіл; нітрогрупу; карбоксигрупу; заміщений сульфоніл; сульфонамідну групу; алкілсульфоніламіногрупу; алкілсульфонілалккіламіногрупу; ациламіногрупу; ацилалкіламіногрупу; алкілкарбоніламіноалкіл; алкіламінокарбоніалкіл; алкілкарбоніл-N-алкіламіногрупу; [1,3]діоксолову групу; заміщену [1,3]діоксолову групу; алкоксикарбоніл; карбамоїл; заміщений карбамоїл; 1H-тетразоліл; піразол; імідазол; триазол; азетидиніл; піролідиніл; піперазиніл; метилпіперазиніл; етилпіперазиніл; триазолоніл; метилімідазоліл або морфолінову групу, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.

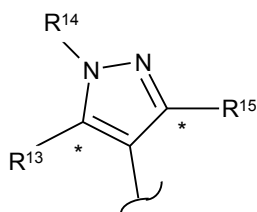
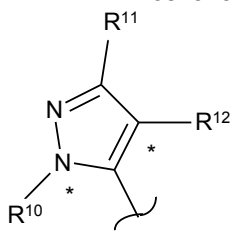
3. Сполука за п. 1 або п. 2, у якій

$\text{R}^1$  позначає незаміщений або заміщений піразоліл або незаміщений або заміщений ізоксазоліл, де зазначений заміщений піразоліл заміщений одним, двома або трьома замісниками та зазначений заміщений ізоксазоліл заміщений одним або двома замісниками, де зазначені замісники незалежно вибрані з групи, що включає: галоген, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщену або заміщену нижч. алкоксигрупу, незаміщену або заміщену нижч. алкіламіногрупу, незаміщений або заміщений алкокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл,

незаміщений або заміщений циклоалкеніл, незаміщений або заміщений карбамоїл-нижч. алкіл, нижч. моно- та діалкілкарбамоїл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений циклоамінокарбоніл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклілкарбоніл-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений гідрокси-нижч. алкіл, незаміщений або заміщений карбокси-нижч. алкіл, галоген-нижч. алкіл, гідроксикарбоніл-нижч. алкіл, морфолінкарбонілалкіл, гідроксигрупу або аміногрупу, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.

4. Сполука за п. 3 або п. 4, у якій зазначений заміщений піразоліл заміщений одним, двома або трьома замісниками, щонайменше один з яких знаходиться в альфа-положенні, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нижч. алкіл, нижч. алкеніл, нижч. алкініл, цикло-нижч. алкіл, гідроксигрупу, аміногрупу, галоген-нижч. алкіл, 2-гідроксіетил, метоксіетил, гідроксикарбонілметил (НОС(О)CH<sub>2</sub>-), діалкіламінокарбонілметил, (метоксіетил)(метил)амінокарбонілметилметил ((MeOEt)(Me)NC(O)CH<sub>2</sub>-), азетидинілкарбонілметил, морфолінкарбонілметил, (4-метилпіперазин-1-іл)карбонілметил, та де зазначений заміщений ізоксазоліл заміщений одним або двома однаковими або різними незаміщеними нижч. алкільними замісниками, щонайменше один з яких знаходиться в альфа-положенні, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій R<sup>1</sup> позначає групу, вибрану з групи, що включає:



(A) або (B)

де викривлена лінія вказує положення приєднання до решти частини молекули формули (I) та альфа-положення зазначено атомами, відміченими символом \*, та

R<sup>10</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

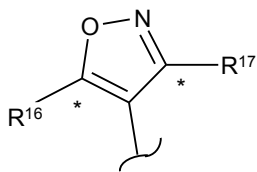
R<sup>11</sup> позначає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, або фтор-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

R<sup>12</sup> позначає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

R<sup>13</sup> позначає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

R<sup>14</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, 2-гідроксіетил, метоксіетил, гідроксикарбонілметил (НОС(О)CH<sub>2</sub>-), диметиламінокарбонілметил (Me<sub>2</sub>NC(O)CH<sub>2</sub>-), етилметиламінокарбонілметил (EtMeNC(O)CH<sub>2</sub>-), (метоксіетил)(метил)амінокарбонілметилметил ((MeOEt)(Me)NC(O)CH<sub>2</sub>-), 2-азетидин-1-іл-2-оксоетил, 4-морфолінкарбонілметил та (4-метилпіперазин-1-іл)карбонілметил;

та R<sup>15</sup> позначає метил або хлор, або R<sup>1</sup> позначає групу формули (AB):



(AB)

де викривлена лінія вказує положення приєднання до решти частини молекули формули (I) та альфа-положення зазначено атомами, відміченими символом \*, та

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> незалежно вибрані з числа однакових або різних незаміщених C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілів, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки за будь-яким з попередніх пунктів, у якій R<sup>1</sup> вибраний з групи, що включає:

1,5-диметил-1H-піразол-4-іл, 2-етил-2H-піразол-3-іл, 2-метил-2H-піразол-3-іл, 2,5-диметил-2H-піразол-3-іл, 1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл, 2,4-диметил-2H-піразол-3-іл, 1,3-диметил-1H-піразол-4-іл, 1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл, 2-метил-5-трифторметил-2H-піразол-3-іл, 1-гідроксикарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-диметиламінокарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-диметиламінокарбонілметил-3,5-

диметилпіразол-4-іл, 1-діетиламінокарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 1-(2-гідроксietил)-3-метилпіразол-4-іл, 1-(2-азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл, 1-(4-морфолін)-карбонілметил-3-метилпіразол-4-іл, 3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл, 1-метил-3-хлорпіразол-4-іл, 1-(2-метоксietил)-3,5-диметилпіразол-4-іл та 1-N-етил-N-метиламінокарбонілметил-3-метилпіразол-4-іл або 3,5-диметилізоксазол-4-іл.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій

$R^3$  вибраний з групи, що включає феніл; гідроксифеніл; метоксифеніл; 3,4-диметоксифеніл; етоксифеніл; 3,4-діетоксифеніл; ізопропоксифеніл; метоксietоксифеніл; 3-метокси-4-(2-метоксietокси)-феніл; фтор-(ізопропокси)-феніл; 3-метокси-4-гідроксифеніл; фторгідроксифеніл; гідроксифторалкілфеніл; 2,2-дифторбензо[1,3]діоксолову групу; бензолсульфонамідну групу; N,N-диметилбензолсульфонамідну групу; 3-(піролідин-1-сульфоніл)-феніл; N-(фен-3-іл)-метансульфонамідну групу; N-метил-N-фен-3-ілметансульфонамідну групу; 3-метансульфонілфеніл; 3- або 4-бензамідну групу; 3- або 4-N-метилбензамідну групу; 3- або 4-N,N-диметилбензамідну групу; піразолфеніл; імідазолфеніл; піридил; алкілпіридил; алкоксипіридил; циклоалкоксипіридил; (галогеналкокси)піридил; циклоалкілалкоксипіридил; алкоксіалкілпіридил; алкоксіалкоксипіридил; (алкіл)(алкоксіалкокси)піридил; бензилоксіалкоксипіридил; гідроксіалкілпіридил; гідроксициклоалкілпіридил; гідроксифторалкілпіридил; аміноалкілпіридил; алкілсульфонілпіридил; гідроксіалкоксипіридил; алкоксикарбонілпіридил; амінопіридил; алкіламінопіридил; діалкіламінопіридил; циклоалкіламінопіридил; (N-алкіл-N-циклоалкіламіно)піридил; (алкіл)(аміно)піридил; (галоген)(аміно)піридил; (галоген)(алкіламіно)піридил; (галоген)(діалкіламіно)піридил; (галоген)(гідроксіалкіл)піридил; (алкоксі)(алкіл)піридил; (алкоксі)(алкокси)піридил; (алкоксі)(алкоксіалкіл)піридил; (алкокси)(дейтероалкоксіалкіл)піридил; (алкокси)(гідроксіалкіл)піридил; (галогеналкоксі)(алкіл)піридил; (галогеналкокси)(гідроксіалкіл)піридил; (алкоксіалкоксі)(гідроксіалкіл)піридил; (алкіл)(алкіламіно)піридил; (алкіл)(діалкіламіно)піридил; циклоамінопіридил; заміщений циклічним простим ефіром амінопіридил; гідроксициклоамінопіридил; нижч. алкоксциклоамінопіридил; гідроксіалкіламінопіридил; (алкіл)(гідрокси)піридил; (гідроксіалкіл)(алкіламіно)піридил; (гідроксіалкіл)(аміно)піридил; (алкоксіалкіл)(алкіламіно)піридил; (алкоксіалкіл)(аміно)піридил; аміногалоген-нижч. алкілпіридил; алкіламіногалогеналкілпіридил; галогеналкілдейтеро-нижч. алкіламінопіридил; галогеналкілпіридиніл; ціаноалкілпіридиніл; ціаноциклоалкілпіридиніл; галогенпіридил; галогеналкоксипіридил; карбамоїлпіридил; алкілзаміщений карбамоїлпіридил; піперазинілпіридил; N-алкілпіперазинілпіридил; алкілсульфонамідопіридил; діалкілсульфонамідопіридил; (алкілсульфонамідо)(алкіл)піридил; (алкілсульфонамідо)(галоген)піридил; (алкілсульфонамідоалкіл)піридил; діалкілсульфонамідо(алкіл)піридил; 3Н-тетразол-5-ілпіридил; алкілкарбоніламіноалкілпіридил; (галоген)(алкілкарбоніламіно)піридил; (алкоксі)(алкілкарбоніламіно)піридил; (алкоксі)(алкілкарбоніл-N-алкіламіно)піридил; (алкокси)(нітро)піридил; (алкокси)(ціано)піридил; (алкоксі)(аміно)піридил; (алкоксі)(алкіламіно)піридил; (алкоксіалкіл)(алкіламіно)піридил; (алкоксі)(алкіламінокарбоніл)піридил; (алкоксіалкіл)(алкіламіно)піридил; (аміно)(алкіламінокарбоніл)піридил; (аміно)(алкоксіалкіламінокарбоніл)піридил; (алкіламіно)(алкіламінокарбоніл)піридил; (алкоксі)(амінокарбоніл)піридил; (алкокси)(гідроксикарбоніл)піридил; морфолінілпіридиніл; (1Н-піразоліл)-піридиніл; заміщений нижч. алкілом (1Н-імідазол-і-іл)-піридиніл; піримідиніл; ди-нижч. алкіламінопіримідиніл; алкоксипіримідиніл; діалкоксипіримідиніл; (алкіламіно)(алкокси)піримідиніл; циклоамінопіримідиніл; амінопіримідиніл; алкіламінопіримідиніл; діалкіламінопіримідиніл; 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл; 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл; піразиніл; піразоліл; гідроксіалкілпіразоліл; 1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразоліл; хінолініл; 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл; 1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл; 1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он-6-іл; 3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл; (3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл; (2-метил)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл; (2-метокси)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл; (2-диметиламіно)-(3-метил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл; 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл; (3-метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл; Н-піроло[3,2-*b*]піридин-6-іл; 1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-6-іл; 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[2,3-*d*][1,3]оксазин-6-іл; 1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піrido[2,3-*d*][1,3]оксазин-6-іл; 3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-іл; 4-метил-3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-іл; 1,3,3-

триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл; 2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*d*][1,3]оксазин-7-іл; 1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*d*][1,3]оксазин-7-іл;  
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.

8. Сполука, вибрана з групи, що включає:

- 5 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 10 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 15 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 20 8-(3,4-диметоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3,4-диметоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
1-(2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 25 8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 30 8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 35 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 40 1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(2-метил-5-трифторметил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 45 8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 50 1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 55 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;  
2-{4-[8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-*N,N*-диметилацетамід;  
8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-[3-метил-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;
- 60



- 8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксietил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
2-{4-[8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід;
- 5 8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 10 8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-1-(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 15 8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-1-(2-етил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 20 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 25 8-(6-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(2-диметиламінопіримідин-5-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(2-диметиламінопіримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 30 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-диметиламінопіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(2-диметиламінопіримідин-5-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 35 1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-8-(6-метилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-8-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 40 1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-8-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(2-фторпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 45 3-метил-8-піридин-3-іл-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(2-фторпіридин-4-іл)-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 50 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
амід 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти;  
метиламід 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти;
- 55 метиламід 5-[3-метил-2-оксо-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-е]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти;  
метиламід 5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти;

- 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5 8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 10 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 15 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(2-метоксіетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-[6-(2-бензилоксіетокси)-піридин-3-іл]-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 20 8-[6-(3-бензилоксипропокси)-піридин-3-іл]-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-[6-(2-гідроксіетиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 25 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(2-гідроксіетиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(6-амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 30 8-(6-амінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-метилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 35 8-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 2-[4-[8-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл]-N,N-диметилацетамід;  
 8-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 40 8-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 45 8-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(3,4-діетоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 50 8-(3,4-діетоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(3-етокси-4-метоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 55 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-етокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(4-етокси-3-метоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

- 8-(4-етокси-3-метоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(4-етокси-3-метоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[3-метокси-4-(2-метоксіетокси)-феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[3-метокси-4-(2-метоксіетокси)-феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 10 8-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-гідроксифеніл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(3-гідроксифеніл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 15 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-гідрокси-5-трифторметилфеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 20 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-феніл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-8-феніл-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 25 N,N-диметил-2-[3-метил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-ацетамід;  
 2-[3,5-диметил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-N,N-диметилацетамід;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 30 3-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилбензолсульфонамід;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-метансульфонілфеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 4-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-бензамід;  
 35 8-(6-циклопропілметоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 4-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилбензамід;  
 40 4-[1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилбензамід;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[3-(піролідин-1-сульфоніл)-феніл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 45 8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 50 3-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-бензамід;  
 N-{3-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-феніл}-метансульфонамід;  
 4-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N,N-диметилбензамід;  
 55 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

- 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
N,N-диметил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід;
- 5 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
2-{3,5-диметил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід;
- 10 2-{3,5-диметил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід;  
N-етил-N-метил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(4-піразол-1-ілфеніл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід;
- 15 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-етоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
3-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N,N-диметилбензолсульфонамід;
- 20 N,N-диметил-3-[3-метил-2-оксо-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-бензолсульфонамід;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 25 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-пропоксипіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 30 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
2-{4-[8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід;
- 35 8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 40 1-(2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(5-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-етоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 45 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 50 1-(2,4-диметил-2Н-піразол-3-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 55 N-етил-2-{4-[8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N-метилацетамід;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксіетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксіетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 8-(5-циклобутоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
2-{4-[8-(5-циклобутоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід;
- 8-(5-циклопропілметоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксипіридин-3-іл}-N-метилацетамід;
- N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-етоксипіридин-3-іл}-N-метилацетамід;

- N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксипіридин-3-іл}-ацетамід;  
 N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-етоксипіридин-3-іл}-ацетамід;
- 5 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метокси-5-нітропіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(1-етил-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 10 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[1-(2-метоксіетил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2-диметиламіно-3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 15 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-метокси-3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 20 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(3-метил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метилпіридин-3-іл}-N-метилметансульфонамід;
- 25 N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метилпіридин-3-іл}-метансульфонамід;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[4-(1Н-імідазол-2-іл)-феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(2-метилімідазол-1-іл)-піридин-3-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 30 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-піразол-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(2-метиламінопіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 35 3-метил-8-(2-метиламінопіримідин-5-іл)-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2-амінопіримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 40 8-(2-амінопіримідин-5-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(3-ізопропоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-фтор-3-ізопропоксифеніл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 45 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 50 8-(5-етокси-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксіетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 2-{4-[8-(5-етокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід;
- 55 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксіетокси)-6-метилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-метоксіетокси)-6-метилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 60

- 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5 8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксіетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 2-{4-[8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3,5-диметилпіразол-1-іл}-N,N-диметилацетамід;  
 8-(5-аміно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 10 8-(5-аміно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 15 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламіно-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-етиламіно-6-метоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксіетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-етоксипіридин-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 20 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-ізопропоксипіридин-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропокси-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 25 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-діетиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 30 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 35 8-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1Н-піроло[3,2-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 40 метиловий ефір 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти;  
 {4-[8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-оцтову кислоту;  
 45 2-{4-[8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}N,N-диметилацетамід;  
 1-[1-(2-гідроксіетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-гідроксіетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 50 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 55 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[1-(2-гідроксіетил)-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-{1-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-1Н-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(2-гідроксіетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 60

- 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-(3-гідроксипропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 амід 5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонової кислоти;  
 1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-2-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 10 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-2-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піразин-2-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 N-{3-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-феніл}-N-метилметансульфонамід;  
 15 1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 20 N,N-диметил-2-{3-метил-4-[3-метил-8-(6-метиламінопіридин-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід;  
 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 25 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-метил-6-метиламінопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-метансульфонамід;  
 30 N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл}-N-метилметансульфонамід;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(2Н-тетразол-5-іл)-піридин-3-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 35 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрил;  
 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинову кислоту;  
 40 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метокси-N-метилнікотинамід;  
 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинамід;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 45 8-(5-аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-тіон;  
 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-тіон;  
 50 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-1Н-піроло[3,2-б]піридин-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 55 8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксіетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-2-метоксинікотинонітрил;  
 8-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 60

- 3-метил-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-8-феніл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
N-етил-N-метил-2-[3-метил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-ацетамід;
- 5 2-{4-[8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-3-метилпіразол-1-іл}-N-етил-N-метилацетамід;  
N-(2-метоксіетил)-N-метил-2-[3-метил-4-(3-метил-2-оксо-8-феніл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-піразол-1-іл]-ацетамід;
- 10 1-[1-(2-азетидин-1-іл)-2-оксоетил]-3-метил-1H-піразол-4-іл}-8-(6-етоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
N,N-діетил-2-{3-метил-4-[3-метил-8-(6-метилпіридин-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл]-ацетамід;  
N-етил-N-метил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл]-ацетамід;
- 15 1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(2-піролідин-1-ілпіримідин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(5-фтор-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(5-фтор-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 20 8-(5-фтор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-фторпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 25 8-(6-аміно-5-фторпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-фторпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 30 3-метил-8-(6-тридейтерометиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
3-метил-8-(6-метиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 35 1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метиламіно-5-трифторметил-піридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 40 8-(6-етиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-8-(6-етиламіно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 45 8-(5-хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(5-хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 50 8-(5-хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(5-хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 55 8-(5-хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(5-хлор-6-метиламінопіридин-3-іл)-1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 60 8-(5-хлор-6-етиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;



- [illegible]

- 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-ізопропіламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-метил-5-метиламінотріпидин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

5 8-(5-диметиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(етилметиладельно)-6-метилпіридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

10 8-(6-аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

15 8-(6-аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

20 8-(6-аміно-5-етоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етоксиметил-6-етиладельнопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

25 8-(6-аміно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

30 8-(6-аміно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

35 8-(6-аміно-5-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(6-аміно-5-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

40 1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1-метил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-d][1,3]оксазін-6-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(5-гідроксиметил-6-метиладельнопіридин-3-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

45 8-(5-циклобутиламінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(ізопропілметиладельно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

50 8-[5-(циклобутилметиладельно)-піридин-3-іл]-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

55 1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-8-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-[1-(2-гідроксіетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-8-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

60 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(етилметиладельно)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-ізопропіламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

8-(5-ізопропіламінопіридин-3-іл)-1-[1-(2-метоксіетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(5-диметиладельнопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

8-(5-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(5-метиладельнопіридин-3-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

- [illegible]

- 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метокси-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5 8-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[1-(2-азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-8-(5-ізопропоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 10 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етиламіно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(6-етиламіно-5-метоксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2-диметиламінопіримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 15 8-(5-аміно-6-етилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(6-етил-5-нітропіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(4-метил-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 20 8-(5-етиламіно-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-гідроксіетил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[1-(2-гідроксіетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-8-(5-метокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 25 8-(5-етокси-6-метилпіридин-3-іл)-1-[1-(2-гідроксіетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 30 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((R)-3-метоксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-((S)-3-метоксипіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 35 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-[6-(тетрагідропіран-4-іламіно)-піридин-3-іл]-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 40 1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 45 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-етил-1-гідроксипропіл)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 (рац)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідроксіетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-гідроксициклопентил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 50 8-[5-(2-фтор-1-фторметил-1-гідроксіетил)-піридин-3-іл]-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 2-[5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-2-метилпропіонітрил;  
 55 2-[5-[1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-2-метилпропіонітрил;  
 2-[5-[1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-2-метилпропіонітрил;  
 1-[5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-циклобутанкарбонітрил;  
 60

- 1-{5-[1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-циклобутанкарбонітрил;  
N-{2-хлор-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-ацетамід;  
5 N-{2-хлор-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-метансульфонамід;  
2-аміно-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилнікотинамід;  
2-аміно-5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-метилнікотинамід;  
10 2-аміно-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-ізопропілнікотинамід;  
2-аміно-5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-(2-метоксіетил)-нікотинамід;  
15 2-аміно-N-етил-5-[1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-нікотинамід;  
2-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-N-метилацетамід;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
20 метиловий ефір 2-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-іл]-2-метилпропіонової кислоти;  
8-(5-амінометилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
25 N-{5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-3-ілметил]-ацетамід;  
8-(5-амінометилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-  
30 b]піридин-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
35 8-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(2-етиламіно-4-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
40 1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(4-метокси-2-метиламінопіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(1-етил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-d][1,3]оксазин-7-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
45 8-(5-хлор-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-метокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[5-(1-етокси-1-метилетил)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
50 1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-8-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-2(3Н)-тіон;  
5-[1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-N-етил-2-метиламінонікотинамід;  
55 N-етил-2-метиламіно-5-[3-метил-2-оксо-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-нікотинамід;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-етокси-6-гідроксиметилпіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-[6-гідроксиметил-5-(2-метоксіетокси)-піридин-3-іл]-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
60

- 8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-етил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
3-аліл-8-(5-амінопіридин-3-іл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 5 N,N-діетил-2-{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(2-піролідін-1-ілпіримідін-5-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-ацетамід;  
{3-метил-4-[3-метил-2-оксо-8-(2-піролідін-1-ілпіримідін-5-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-піразол-1-іл}-оцтову кислоту;
- 10 1-[1-(2-азетидин-1-іл-2-оксоетил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-метил-8-(2-піролідін-1-ілпіримідін-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
3-метил-1-[3-метил-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]-8-(2-піролідін-1-ілпіримідін-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
3-метил-1-[3-метил-1-(2-оксо-2-піролідін-1-ілетил)-1Н-піразол-4-іл]-8-(2-піролідін-1-ілпіримідін-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 15 3-метил-1-{3-метил-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}-8-(2-піролідін-1-ілпіримідін-5-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1-ізопропіл-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 20 1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
1-(3-хлор-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;
- 25 8-(5-метоксиметил-6-метиламінопіридин-3-іл)-3-метил-1-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он;
- 30 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-етил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он;
- 35 8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он;  
8-(3,4-диметоксифеніл)-1-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-метил-1,3-дигідро-1,3,5,9-тетраазациклопента[а]нафталін-2-он,  
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки.
- 40 9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат або проліки та необов'язково інший терапевтичний засіб разом з фармацевтично прийнятим носієм.
10. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки, призначена для застосування для лікування захворювання організму тварини або людини.
- 45 11. Сполука за п. 10, де зазначене застосування проводять шляхом місцевого нанесення.
12. Сполука за п. 10, де захворювання є залежним від ліпід- та/або протеїнкінази, причому захворювання, залежне від ліпідкінази, переважно є залежним від PI3K класу I та захворювання, залежне від протеїнкінази, переважно залежить від PI3K класу IV.
- 50 13. Сполука за п. 10, де захворювання є залежним від ліпід- та/або протеїнкінази, причому захворювання, залежне від ліпідкінази, є залежним від PI3K класу I, вибраної з групи, що включає PI3K-альфа, PI3K-бета, PI3K-дельта, PI3K-гама, та захворювання, залежне від протеїнкінази, залежить від PI3K класу IV, яка являє собою mTOR.
- 55 14. Сполука за п. 10, де захворювання являє собою проліферативне захворювання, доброякісну або злоякісну пухлину, карциному головного мозку, нирок, печінки, надниркових залоз, сечового міхура, молочної залози, шлунка, пухлини шлунково-кишкового тракту, яєчників, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легенів, піхви або щитовидної залози, саркому, гліобластоми, множинну мієлому або рак шлунково-кишкового
- 60 тракту, карциному товстої кишки або колоректальну аденому або пухлину голови та шиї,

гіперпроліферацію епідермісу, псоріаз, гіперплазію передміхурової залози, неоплазію, неоплазію епітеліального характеру, лімфоми, карциному молочної залози або лейкоз, синдром Коудена, хворобу Лермітта-Дудоша або синдром Баннаян-Зонана, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, старечий кератоз, доброякісне гіперпроліферативне шкірне порушення, викликане запаленням, таке як псоріаз, або є результатом порушення регуляції фібробластів, таке як фіброз шкіри, склеродермія або келоїди.

15. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, гідрату або проліків для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для застосування у лікуванні захворювання, залежного від ліпід- та/або протеїнкінази.

16. Застосування за п. 15, де зазначене лікування проводять шляхом місцевого нанесення.

17. Застосування за п. 15, де захворювання, залежне від ліпідкінази, переважно є залежним від PI3K класу I та захворювання, залежне від протеїнкінази, переважно залежить від PI3K класу IV.

18. Застосування за п. 15, де захворювання, залежне від ліпідкінази, є залежним від PI3K класу I, вибраної з групи, що включає PI3K-альфа, PI3K-бета, PI3K-дельта, PI3K-гама, та захворювання, залежне від протеїнкінази, залежить від PI3K класу IV, яка являє собою mTOR.

19. Застосування за п. 15, де захворювання являє собою проліферативне захворювання, доброякісну або злоякісну пухлину, карциному головного мозку, нирок, печінки, надниркових залоз, сечового міхура, молочної залози, шлунка, пухлини шлунково-кишкового тракту, яєчників, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легенів, піхви або щитовидної залози, саркому, гліобластоми, множинну мієлому або рак шлунково-кишкового тракту, карциному товстої кишки або колоректальну аденому або пухлину голови та шиї, гіперпроліферацію епідермісу, псоріаз, гіперплазію передміхурової залози, неоплазію, неоплазію епітеліального характеру, лімфоми, карциному молочної залози або лейкоз, синдром Коудена, хворобу Лермітта-Дудоша або синдром Баннаян-Зонана, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, старечий кератоз, доброякісне гіперпроліферативне шкірне порушення, викликане запаленням, таке як псоріаз, або є результатом порушення регуляції фібробластів, таке як фіброз шкіри, склеродермія або келоїди.

20. Спосіб лікування захворювання, яке реагує на інгібування ліпід- та/або протеїнкінази, який включає введення теплокровній тварині, яка потребує такого лікування, сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, гідрату або проліків у профілактично або терапевтично ефективній кількості.

21. Спосіб лікування за п. 20, де зазначене введення проводять шляхом місцевого нанесення.

22. Спосіб лікування за п. 20, де захворювання, залежне від ліпідкінази, переважно є залежним від PI3K класу I та захворювання, залежне від протеїнкінази, переважно залежить від PI3K класу IV.

23. Спосіб лікування за п. 20, де захворювання, залежне від ліпідкінази, є залежним від PI3K класу I, вибраної з групи, що включає PI3K-альфа, PI3K-бета, PI3K-дельта, PI3K-гама, та захворювання, залежне від протеїнкінази, залежить від PI3K класу IV, яка являє собою mTOR.

24. Спосіб лікування за п. 20, де захворювання являє собою проліферативне захворювання, доброякісну або злоякісну пухлину, карциному головного мозку, нирок, печінки, надниркових залоз, сечового міхура, молочної залози, шлунка, пухлини шлунково-кишкового тракту, яєчників, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легенів, піхви або щитовидної залози, саркому, гліобластоми, множинну мієлому або рак шлунково-кишкового тракту, карциному товстої кишки або колоректальну аденому або пухлину голови та шиї, гіперпроліферацію епідермісу, псоріаз, гіперплазію передміхурової залози, неоплазію, неоплазію епітеліального характеру, лімфоми, карциному молочної залози або лейкоз, синдром Коудена, хворобу Лермітта-Дудоша або синдром Баннаян-Зонана, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, старечий кератоз, доброякісне гіперпроліферативне шкірне порушення, викликане запаленням, таке як псоріаз, або є результатом порушення регуляції фібробластів, таке як фіброз шкіри, склеродермія або келоїди.

25. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, гідрат або проліки, призначена для застосування шляхом місцевого введення для лікування захворювання, вибраного з групи, що включає базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, старечий кератоз, гіперпроліферативне шкірне порушення,

викликане запаленням, таке як псоріаз, або є результатом порушення регуляції фібробластів, таке як фіброз шкіри, склеродермія або келоїди.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601