



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92490 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ІМІДАЗОХІНОЛІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ЛІПІДКІНАЗИ

1

2

(21) a200712887

(22) 18.05.2006

(24) 10.11.2010

(86) PCT/EP2006/004725, 18.05.2006

(31) 0510390.8

(32) 20.05.2005

(33) GB

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) ГАРСІЯ-ЕЧЕВЕРРІЯ КАРЛОС, ES/CH, СТАУ-  
ФФЕР ФРЕДЕРІК, CH, ФУРЕ ПАСКАЛЬ, FR

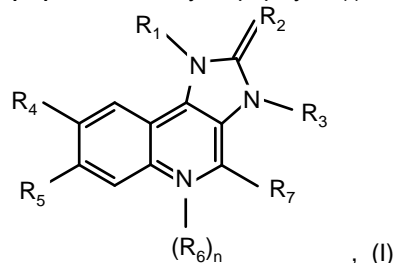
(73) НОВАРТИС АГ, CH

(56) WO03097641 A2 27.11.2003

WO2005054237 A1 16.06.2005

WO2005054238 A1 16.06.2005

(57) 1. Сполука формули (I)



Формула (I)

у якій

R<sub>1</sub> являє собою нафтил або феніл, де зазначений феніл заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген; нижчий алкіл, незаміщений або заміщений галогеном, ціано, імідазолілом або триазолілом; циклоалкіл; аміно, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчий алкілсульфоніл, нижчий алкокси і нижчий алкокси нижчий алкіламіно; піперазиніл, незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає нижчий алкіл і нижчий алкілсульфоніл; 2-оксопіролідініл; нижчий алкокси нижчий алкіл; імідазоліл; піразоліл і триазоліл;

R<sub>2</sub> являє собою O або S;R<sub>3</sub> з являє собою нижчий алкіл;R<sub>4</sub> являє собою піридил, незаміщений або заміще-

ний галогеном, ціано, нижчим акілом, нижчим алкокси; або піперазиніл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом; піримідиніл, незаміщений або заміщений нижчим алкокси; хінолініл, незаміщений або заміщений галогеном; хіноксалініл або феніл, заміщений алкокси.

R<sub>5</sub> являє собою водень або галоген;

п являє собою 0 або 1;

R<sub>6</sub> являє собою оксидо;за умови, що, якщо n=1, то атом азоту, що несе радикал R<sub>6</sub>, має позитивний заряд;R<sub>7</sub> являє собою водень або аміно;

або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль або її гідрат або сольват.

2. Сполука формули I, яка вибрана з групи, що включає

2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-4-іл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил;

2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил;

2-{4-[8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метилпропіонітрил;

2-{4-[8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метилпропіонітрил;

2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-пропіонітрил;

2-метил-2-[4-[3-метил-8-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-пропіонітрил;

2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил;

2-{4-[8-(2-фторхінолін-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метилпропіонітрил;

2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-6-іл-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил;

2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-5-іл-2,3-

(13) C2

(11) 92490

(19) UA





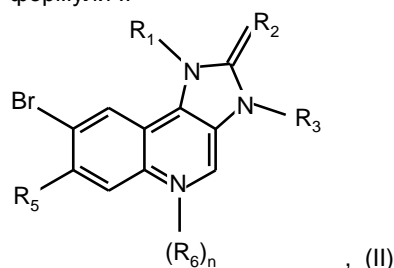
дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонітрил;  
 1-{4-[8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-циклопропанкарбонітрил;  
 1-[3-хлор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[3-хлор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[3-хлор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хіноксалін-6-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-4-піперазин-1-ілфеніл)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-4-піперазин-1-ілфеніл)-3-метил-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-4-піперазин-1-ілфеніл)-8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-4-піперазин-1-ілфеніл)-3-метил-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-4-піперазин-1-ілфеніл)-3-метил-8-(2-метилпіридин-4-іл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[3-хлор-4-(цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-феніл]-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[3-хлор-4-(цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-феніл]-8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[4-(цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-3-трифторметилфеніл]-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-[4-(цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-3-трифторметилфеніл]-8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметилфеніл)-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5-[3-метил-2-оксо-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрил;  
 3-метил-8-(2-метилпіридин-4-іл)-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(3,4-диметоксифеніл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-8-піридин-3-іл-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-8-хінолін-3-іл-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-

дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 5-[3-метил-2-оксо-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрил;  
 8-(6-фторпіридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2,6-диметоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-8-піримідин-5-іл-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2-метоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(3-хлор-4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(4-імідазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(4-імідазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(4-імідазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(4-імідазол-1-іл-3-трифторметилфеніл)-8-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-8-піридин-3-іл-1-(4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 3-метил-8-хінолін-3-іл-1-(4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніл)-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 1-(4-імідазол-1-ілметилфеніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он і  
 1-(4-імідазол-1-ілметилфеніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-2-он;  
 або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль або її гідрат або сольват.  
 3. Сполука формули I за кожним з пунктів 1 або 2 або її N-оксид або таутомер, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки, для застосування в лікуванні людини або тварини.  
 4. Застосування сполуки за кожним з пунктів 1 або 2 або її N-оксиду або таутомеру, або фармацевтично прийнятної солі, або її гідрату або сольвату для приготування лікарського засобу для лікування проліферативного захворювання, запального захворювання або обструктивного респіраторного

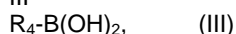
захворювання.

5. Фармацевтичний препарат, що містить сполуку формули I за кожним з пунктів 1 або 2 або її N-оксид або таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль, або її гідрат або сольват і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

6. Спосіб одержання сполуки формули I за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі, який **відрізняється** тим, що похідну імідазохіноліну формули II



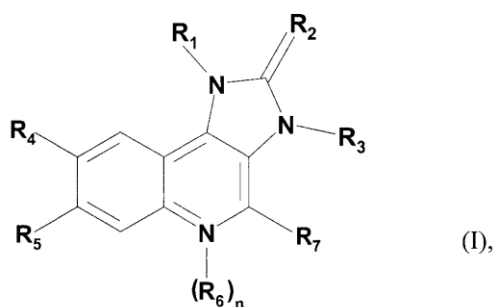
де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $n$  мають значення, зазначені для сполуки формули I, піддають реакції з бороновою кислотою формули III



де  $R_4$  має значення, зазначені для сполуки формули I,

Винахід відноситься до нових органічних сполук, способам їх одержання, їх використанню у способі лікування людини або тварини, до їх застосування - окремо або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтично активними сполуками - для лікування запального або обструктивного захворювання дихальних шляхів, таких як астма, захворювань, що звичайно зустрічаються при трансплантації, або проліферативного захворювання, такого як пухлинне захворювання, що може бути солідним або рідким; до способу лікування зазначеного захворювання у тварин, особливо у людей, і до застосування такої сполуки - окремо або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтично активними сполуками - для приготування фармацевтичного препарату для лікування зазначених захворювань.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I)



у якій

у присутності основи і сполуки паладію (II) у присутності інертного розчинника;

де вищеописані вихідні сполуки II і III також можуть бути присутніми з функціональними групами в захищеній формі, якщо це є необхідним, і/або у формі солей, за умови, що є присутньою солеутворююча група і можлива реакція зі сполукою у формі солі; із захищеної похідної сполуки формули I видаляють будь-які захисні групи; і, якщо це є бажаним, отриману сполуку формули I перетворюють в іншу сполуку формули I, вільну сполуку формули I перетворюють у сіль, отриману сіль сполуки формули I перетворюють у вільну сполуку або іншу сіль, і/або суміш ізомерів сполук формули I розділяють на окремі ізомери.

7. Спосіб лікування проліферативного захворювання, що реагує на інгібування ліпідкіназ і/або родинних PI 3-кіназі протеїнкіназ, переважно активності PI 3-кінази, і/або ДНК-протеїнкінази, що включає введення теплокровній тварині, що потребує такого лікування, сполуки формули I за кожним з пунктів 1 або 2 або її N-оксиду або таутомеру, або фармацевтично прийнятної солі, або її гідрату або сольвату, у кількості, ефективній повністю зазначеного захворювання.

$R_1$  являє собою нафтил або феніл, де зазначений феніл заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що включає галоген;

нижчий алкіл, незаміщений або заміщений галогеном, ціано, імідазолілом або триазолілом; циклоалкіл;

аміно, заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчий алкіл сульфоніл, нижчий алкокси та нижчий алкокси нижчий алкіламіно;

піперазиніл, незаміщеними або заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними із групи, що включає нижчий алкіл і нижчий алкіл сульфоніл;

оксо-піролідиніл;

нижчий алкокси нижчий алкіл;

імідазоліл;

піразоліл;

і триазоліл;

$R_2$  являє собою O або S;

$R_3$  являє собою нижчий алкіл;

$R_4$  являє собою піридил, незаміщений або заміщений галогеном, ціано, нижчим алкілом, нижчим алкокси або

піперазиніл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом; піримідиніл, незаміщений або заміщений нижчим алкокси; хінолініл, незаміщений або заміщений галогеном; хіноксалініл;

або феніл, заміщений алкокси

$R_5$  являє собою водень або галоген;

$n$  являє собою 0 або 1;

$R_6$  являє собою оксидо;

за умови, що якщо  $n=1$ , то атом азоту, що несе радикал  $R_6$ , має позитивний заряд;

R<sub>7</sub> являє собою водень або аміно;  
або їх таутомеру, або фармацевтично прийнятної солі, або їх гідрату або сольвату.

Загальні терміни, що використовувалися раніше в даному винаході і надалі, переважно мають у контексті даного опису наступні значення, якщо спеціально не зазначено інакше:

Префікс "нижчий" позначає радикал, що містить аж до і включає максимально 7, особливо аж до і, що включає максимально 4 атоми вуглецю, даний радикал можуть бути лінійними або розгалуженими з одним або багатьма розгалуженнями.

Якщо для сполук, солей і т.д. використовується форма множини, то вона також охоплює окрему сполуку або ін.

У кращому варіанті здійснення, алкіл має аж до максимально 12 атомів вуглецю і особливо являє собою нижчий алкіл.

Нижчий алкіл переважно алкіл з від і включно 1 аж до і включно 7, переважно від і включно 1 до і включно 4, і є лінійним або розгалуженим; переважно, нижчий алкіл являє собою бутіл, такий як н-бутіл, втор-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пропіл, такий як н-пропіл або ізопропіл, етил або переважно метил.

Циклоалкіл переважно являє собою циклоалкіл з від і включно 3 аж до і включно 6 атомів вуглецю в кільці; циклоалкіл переважно переважно являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Алкіл, що заміщений галогеном, переважно являє собою перфтор алкіл, такий як трифторметил.

Галоген головним чином ставши фтор, хлор, бром або йод, особливо фтор, хлор або бром.

Беручи до уваги велику подібність між новими сполуками у вільній формі і у формі їхніх солей, включаючи ті солі, які можуть використовуватися у якості проміжних сполук, наприклад, для очищення або ідентифікації нових сполук, будь-яке посилання на вільні сполуки в даному винаході раніше і надалі маєтись на увазі як таке, що стосується до відповідних солей, що є придатним і доцільним.

Солі утворюються, наприклад, у вигляді солей приєднання кислоти, переважно з органічними або неорганічними кислотами, зі сполук формули I з лужним атомом азоту, особливо фармацевтично прийнятні солі. Придатними неорганічними кислотами є, наприклад, галогенові кислоти, такі як соляна кислота, сірчана кислота або фосфорна кислота. Придатними органічними кислотами є, наприклад, карбонові, фосфонові, сульфонові або сульфамінові кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, каприлова кислота, капрінова кислота, додеканова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, малінова кислота, адипінова кислота, пімелінова кислота, суберинова кислота, азелаїнова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, амінокислоти, такі як глутамінова кислота або аспарагінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, метилмалеїнова кислота, циклогексанкарбонова кислота, адамантанкарбонова кислота, бензойна кислота, салицилова кислота, 4-аміносалицилова кислота,

фталева кислота, фенілоцтова кислота, мигдальна кислота, корична кислота, метан- або етансульфонова кислота, 2-гідроксипансульфонова кислота, етан-1, 2-дисульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 1, нафталіндисульфонова кислота, 2- або 3-метилбензолсульфонова кислота, метилсірчана кислота, етилсірчана кислота, додецилсірчана кислота, N-циклогексилсульфамінова кислота, N-метил-, N-етил- або N-пропіл-сульфамінова кислота, або інші органічні протонні кислоти, такі як аскорбінова кислота.

Для виділення та очищення також представляється можливим використовувати фармацевтично неприйнятні солі, наприклад, пікрати або перхлорати. Для терапевтичного застосування, використовуються тільки фармацевтично прийнятні солі або вільні сполуки (де підходить, у формі фармацевтичних препаратів), і отже, вони є кращими.

R<sub>1</sub> переважно являє собою феніл, де зазначений феніл заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що включає галоген;

нижчий алкіл, заміщений галогеном, ціано, імідазолілом або тріазолілом;

аміно, заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що включає нижчий алкіл і нижчий алкіл сульфоніл;

піперазиніл, де зазначений піперазиніл незаміщений або заміщений одним або двома нижчими алкільними замісниками;

імідазоліл;

піразоліл;

і тріазоліл.

R<sub>2</sub> переважно являє собою O.

R<sub>3</sub> переважно являє собою Me.

R<sub>4</sub> переважно являє собою піримідиніл або піридил, незаміщений або заміщений галогеном, ціано, нижчим алкілом, нижчим алкокси або піперазиніл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом;

хінолініл, незаміщений або заміщений галогеном;

хіноксалиніл;

або феніл, заміщений алкокси.

R<sub>5</sub> переважно являє собою водень,

n переважно являє собою O.

R<sub>7</sub> переважно являє собою водень.

Краща сполука являє собою сполуку, обрану з групи, що включає:

2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-4-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил;

2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил;

2-{4-[8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метил-пропіонітрил;

2-{4-[8-(5-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метил-пропіонітрил;

2-Метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(6-піперазин-1-

метансульфонамід,  
2-[4-(3-Етил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-  
імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-

8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-



метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-*c*]хінолін-2-он;

1-(4-Імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

1-(4-Імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

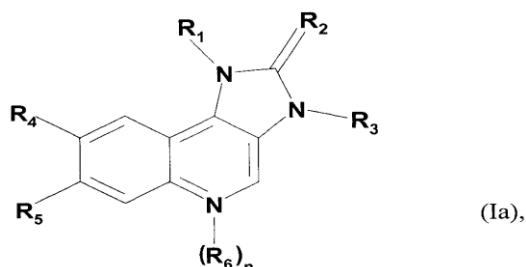
3-Метил-8-піридин-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

3-Метил-8-хінолін-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он;

1-(4-Імідазол-1-ілметил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он; та

1-(4-Імідазол-1-ілметил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он; або її таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль, або її гідрат або сольват.

Кращими також є сполуки формули Ia,



у якій

R<sub>1</sub> являє собою нафтил або феніл, де зазначений феніл заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що включає галоген;

нижчий алкіл, незаміщений або заміщений галоген або ціано;

аміно, заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчий алкіл сульфоніл, нижчий алкокси та нижчий алкокси нижчий алкіламіно;

піперазиніл, де зазначений піперазиніл незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з групи, що включає нижчий алкіл і нижчий алкіл

сульфоніл;

оксо-піролідиніл;

нижчий алкокси нижчий алкіл;

імідазоліл;

піразоліл і тріазоліл;

R<sub>2</sub> являє собою O або S;

R<sub>3</sub> являє собою нижчий алкіл;

R<sub>4</sub> являє собою піридил, незаміщений або заміщений нижчим алкокси або піперазиніл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом,

або хінолініл, незаміщений або заміщений галогеном,

або хіноксалініл;

R<sub>5</sub> являє собою водень або галоген;

n являє собою 0 або 1;

R<sub>6</sub> являє собою оксидо;

за умови, що якщо n=1, то атом азоту, що несе радикал R<sub>6</sub>, має позитивний заряд;

або їх таутомер або фармацевтично прийнятну сіль, або їх гідрат або сольват.

Несподівано зараз було виявлено, що сполуки формули I мають сприятливі фармакологічні властивості та інгібують активність ліпідкінази, такої як PI 3-кіназа і/або представників сімейства PI 3-родинних протеїнкіназ (так звані PIKK і що включають ДНК-ПК, АТМ, АТР, hSMG-1 і mTOR), такі як ДНК-протеїнкіназа, і можуть застосовуватися для лікування захворювання і розладів, які залежать від активності зазначених кіназ.

Завдяки їх інгібуючій дії на ферменти фосфатидилінозитол 3-кінази, сполуки формули (I) у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, придатні для лікування станів, які опосередковуються активацією ферментів PI3 кіназ, таких як проліферативні, запальні або алергійні стани, або розлади, що звичайно зустрічаються при трансплантації.

Лікування відповідно до винаходу може бути симптоматичним або профілактичним.

Кращою є сполука формули (I) для застосування для лікування проліферативного захворювання, обраного з доброякісної або злоякісної пухлини, раку головного мозку, нирки, печінки, наднирника, сечового міхура, молочної залози, шлунка, пухлин шлунка, яєчників, обідної кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легені, піхви або щитовидної залози, саркоми, гліобластом, множинної мієломи або раку шлунково-кишкового тракту, особливо раку обідної кишки або колоректальної аденоми або пухлини голови і шиї, епідермальної гіперпроліферації, псоріазу, гіперплазії передміхурової залози, новоутворення, новоутворення епітеліального характеру, мікроманометрів, карциноми молочної залози або лейкозу. Іншими захворюваннями є синдром Каудена, хвороба Лермітте-Дудоса та синдром Баннаян-Зонану, або захворювань, при яких аберантно активований шлях PI3K/PKB.

Сполуки відповідно до винаходу придатні для лікування запальних або обструктивних захворювань дихальних шляхів, що приводить, наприклад, до зменшення ушкодження тканини, запалення дихальних шляхів, бронхіальної гіперреактивності, корекції або прогресування захворювання. Запальні або обструктивні захворювання дихальних шляхів, при яких показано застосування сполук відповідно до даного винаходу, включають астму будь-якого типу або походження, включаючи як спадкову (неалергічну) астму, так і набуту (алергічну) астму, слабку астму, помірну астму, важку астму, бронхіальну астму, астму, викликану навантаженням, професійну астму і астму, викликану бактеріальною інфекцією. Лікування астми також мається на увазі як охоплююче лікування суб'єктів, наприклад, молодше 4 або 5 років, у яких проявляються симптоми стерторозного подиху і є здатними до встановлення діагнозу або схильні до постановки діагнозу "діти зі стерторозним подихом", встановленої категорії пацієнтів основної медичної проблеми і, що часто у цей час ідентифікуються як астматики в початковій стадії або в ранній стадії. (Для зручності цей кращий астмати-

чний стан позначається "синдром стерторозного подиху у дітей").

Доказами профілактичної ефективності при лікуванні астми будуть зменшення частоти або ваги симптоматичних приступів, наприклад, гострих астматичних або бронхоспастичних приступів, поліпшення функціонування легень або поліпшення гіперреактивності дихальних шляхів. Додатковим підтвердженням може бути зменшення потреби в іншому, симптоматичному лікуванні, тобто лікуванні для або призначеному для обмеження або припинення симптоматичного приступу при його виникненні, наприклад, протизапального лікування (наприклад, із застосуванням кортикостероїдів) або введення бронхорозширюючих засобів. Профілактичні переваги при астмі переважно можуть проявлятися в пацієнтів, підданих "ранковому порушенню". "Ранкове порушення" є встановленим астматичним синдромом, що проявляється в багатьох хворих астмою, що характеризується астматичним приступом, наприклад, приблизно в інтервалі від 4 до 6 годин ранку, тобто в проміжок часу, значно віддалений від будь-якого симптоматичного лікування астми, що вводиться раніше.

Сполуки відповідно до формули I можуть застосовуватися при інших запальних або обструктивних захворюваннях дихальних шляхів і станах, при яких застосовні сполуки згідно з даним винаходом і включають гостре ушкодження легень (ГУЛ), гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ГРДС), хронічне обструктивне захворювання легень, дихальних шляхів або легень (ХОЗЛ, ХОЗД або ХОЗЛ), включаючи хронічний бронхіт або пов'язане з ним диспное, емфізему, а також загострення гіперреактивності дихальних шляхів внаслідок застосування інших лікарських засобів, зокрема, інших інгальованих лікарських засобів. Винахід також застосовний для лікування бронхіту будь-якого типу або походження, наприклад, гострого, арахідного, катарального, крупозного, хронічного або туберкульозного бронхіту. Іншими запальними або обструктивними захворюваннями дихальних шляхів, при яких може бути застосований даний винахід, є пневмокоз (запальне, як правило, професійне захворювання легень, що часто супроводжується непрохідністю дихальних шляхів, яке може бути загальним або хронічним, що викликається повторним вдиханням пилу) будь-якого типу або походження, включаючи, наприклад, алюмініоз, антракоз, асбестоз, халікоз, птілоз, сидероз, силікоз, табакоз і бісиноз.

Завдяки їхній протизапальній дії, особливо у зв'язку з інгібуванням активації еозинофілів, сполуки відповідно до винаходу також придатні для лікування порушень, пов'язаних з еозинофілами, наприклад, еозинофілії, особливо порушень, пов'язаних з еозинофілами в дихальних шляхах (наприклад, включаючи патологічну інфільтрацію еозинофілами легеневої тканини), включаючи гіпереозинофілію, оскільки вони впливають у дихальних шляхах і/або в легенях, а також, наприклад, порушень, пов'язаних з еозинофілами, у дихальних шляхах, внаслідок або що супроводжують синдром Леффлера, еозинофільної пневмонії, паразитичної (зокрема багатоклітинних паразитів)

інвазії (включаючи тропічну еозинофілію), бронхолегеневого аспергілезу, вузлового поліартеріїту (включаючи гранулематозний алергійний ангіт), еозинофільної гранулеми і порушень, пов'язаних з еозинофілами, що впливають у дихальних шляхах, що розвиваються внаслідок реакції на лікарські засоби.

Сполуки відповідно до винаходу також придатні для лікування запальних або алергійних станів шкіри, наприклад, псоріазу, контактного дерматиту, atopічного дерматиту, осередкової alopecії, ексудативної багатоформної еритеми, поліморфного дерматиту, склеродерми, вітіліго, гіперчутливого ангіїту, кропивниці, булезного pemфігоїду, червоного вовчака, пухирчатки, набутого булезного епідермолізу, і інших запальних або алергійних станів шкіри.

Сполуки відповідно до винаходу також можуть застосовуватися для лікування інших захворювань або станів, таких як захворювання або стани, що мають запальний компонент, наприклад, лікування захворювань і станів очей, таких як кон'юнктивіт, що осушує кератокон'юнктивіт і весняний кон'юнктивіт, захворювань, що впливають на ніс, включаючи алергійний риніт, і запальних захворювань, у які залучені аутоімунні реакції або реакції, що мають аутоімунний компонент або етіологію, включаючи аутоімунні гематологічні захворювання (наприклад, гемолітичну анемію, апластичну анемію, справжню еритроцитарну анемію та ідіопатичну тромбоцитопенію), системний червоний вовчак, поліхондрію, склеродому, гранулематоза Вегенера, дерматоміозиту, хронічного активного гепатиту, астенічного бульбарного паралічу, синдрому Стіфена-Джонсона, ідіопатичної глютенкової хвороби, аутоімунного запального захворювання кишечника (наприклад, виразкового коліту і хвороби Крона), ендокринної офтальмопатії, базедової хвороби, саркоїдозу, альвеоліту, хронічного перичутливого пневмоніту, розсіяного склерозу, біліарного первинного цирозу печінки, увеїту (переднього і заднього), що осушує кератокон'юнктивіт і весняного кон'юнктивіту, інтерстиціального фіброзу легень, псоріатичного артрити і гломерулонефриту (з нефротичним синдромом і без нього, наприклад, включаючи ідіопатичний нефротичний синдром або нефропатію з незначними змінами).

Крім того, сполука забезпечує застосування сполуки відповідно до винаходу відповідно до визначень, що наведені в даному описі, або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату або сольвату для готування лікарського засобу для лікування проліферативного захворювання, запального захворювання або обструктивного респіраторного захворювання, або захворювання, що звичайно зустрічається при трансплантації.

Ефективність сполук формули I і їхніх солей у якості інгібіторів PI3 кінази може бути продемонстрована в такий спосіб:

Кіназну реакцію здійснювали в кінцевому об'ємі 50мкл на лунку половини площі COSTAR, планшета на 96 лунок. Кінцеві концентрації АТФ і фосфатидилінозиту в дослідженні становили 5мкМ і 6мкМ/мл відповідно. Реакцію запускали шляхом додавання PI3 кінази p110. Компоненти

дослідження додавали на лунку в такий спосіб:

- 10мкл споуки, що тестується, в 5% ДМСО на лунку в колонках 2-1.

- Загальну активність визначали шляхом додавання 10мкл 5% об./об. ДМСО в перших 4-х лунках колонки 1 і останніх 4-х лунках колонки 12.

- Фон визначали шляхом додавання 10мкл контрольної споуки в останні 4-й лунки колонки 1 і перші 4-й лунки колонки 12.

- 2мл 'досліджуваної суміші' готували на планшет:

1,912мол HEPES буфера для дослідження

8,33мкл 3Мм маткового розчину АТФ, одержуючи кінцеву концентрацію 5мкМ на лунку

1мкл [ $^{32}$ P]АТФ на дані активності, одержуючи 0,05мкКи на лунку

30мкл 1мг/мл РІ маткового розчину, одержуючи кінцеву концентрацію 6мкг/мл на лунку

5мкл 1М маткового розчину  $MgCl_2$ , одержуючи кінцеву концентрацію 1мМ на лунку

- Додавали 20мкл досліджуваної суміші на лунку.

- Готували 2мл 'ферментної суміші' на лунку ( $x^*$ мкл РІЗ кінрази рі110□ в 2мл кінзасного буферу). 'Ферментну суміш' витримували на льоді при додаванні до досліджуваних планшетів.

- Для початку реакції додавали 20мкл 'ферментної суміші' на лунку.

- Потом планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин.

- Реакцію зупиняли шляхом додавання 50мкл суспензії кульок WGA-SPA на лунку.

- Аналізований планшет запечатували за допомогою TopSeal-S і інкубували при кімнатній температурі щонайменше протягом 60 хвилин.

- Потом досліджуваний планшет центрифугували при 1500об./хв. протягом 2 хвилин за допомогою центрифуги робочої поверхні столу Jouan.

- Потом підраховували кількість імпульсів у досліджуваному планшеті за допомогою Packard TopCount, кожен лунку аналізували протягом 20 секунд.

\* Об'єм ферменту залежить від ферментативної активності аналізованої партії.

Деякі споуки проявляють певний рівень активності стосовно різних паралогів РІЗК альфа, гама і дельта.

Опис біохімічного дослідження ДНК-РК:

Дослідження здійснювали за допомогою набору V7870 від Promega, що кількісно визначає ДНК-залежну активність протеїнкінази, як у препаратах очищеного ферменту, так і в екстрактах ядер клітин. ДНК-РК являє собою ядерну серин/треонін протеїнкіназу, якій для прояву активності необхідна двохланцюжкова ДНК (дцДНК). Зв'язування дцДНК з ферментом приводить до утворення активного ферменту, а також зближує субстрат з ферментом, що робить можливим здійснення реакції фосфорилування.

Реакційний буфер ДНК-РК Х5 (250мМ HEPES, 500мМ KCl, 50мМ  $MgCl_2$ , 1мМ EGTA, 0,5мМ ЭДТА, 5мМ DTT, рН до 7,5 за допомогою КОН) розводили 1/5 у деіонізованій воді і додавали БСА (матковий розчин = 10мг/мл) до кінцевої концентрації 0,1мг/мл.

Активаційний буфер складався з 100мкг/мл ДНК тимусу теляти в контрольному буфері (10мМ Трис-HCl (рН 7,4), 1мМ ЭДТА (рН 8,0)).

На пробірку, реакційна суміш складалася з: 2,5мкл активаційного або контрольного буферів, 5мкл Х5 реакційного буферу, 2,5мкл біотинільованого пептидного субстрату, похідного р53 (матковий розчин = 4мМ), 0,2мкл БСА (матковий розчин 10мг/мл) і 5мкл [ $^{32}$ P] АТФ (5мкл 0,5мМ холодного АТФ + 0,05мкл Redivue [ $^{32}$ P] АТФ = Amersham AA0068-250мкКи, 3000Ки/ммоль, 10мкКи/мкл).

Фермент ДНК-РК (Promega V5811, концентрація = 100Ед./мкл) розводили 1/10 в Х1 реакційному буфері і витримували на льоді безпосередньо до застосування. 10,8мкл розведеного ферменту інкубували з 1,2мкл 100мкМ споуки (розведеного 1/100 у воді з 10мМ маткового розчину в нерозведеному ДМСО) протягом 10 хвилин, при кімнатній температурі. Протягом цього часу, 15,2мкл реакційної суміші додавали в пробірки з пробками, що загвинчуються, за Perspex склом. Потом у пробірки, що містять реакційну суміш, переносили 9,8мкл ферменту і після інкубації протягом 5 хвилин, при 30°C, реакцію зупиняли шляхом додавання 12,5мкл термінуючого буферу (7,5М гідрохлориду гуанідину).

Після змішування лунки, 10мкл аліквоти кожної пробірки наносили у вигляді краплі на SAM<sup>2R</sup> біотинову захоплюючу мембрану, яку залишали висуватися протягом декількох хвилин. Потом мембрану ретельно промивали для видалення надлишку вільного [ $^{32}$ P] АТФ і небіотинільованих білків: один раз протягом 30 секунд в 200мл 2М NaCl, 3 рази протягом 2 хвилин щораз в 200мл 2М NaCl, 4 рази протягом 2 хвилин щораз в 2М NaCl в 1%  $H_3PO_4$  і два рази протягом 30 секунд щораз в 100мл деіонізованої води. Потом мембрану залишали висуватися на повітрі при кімнатній температурі протягом 30-60 хвилин.

Квадрат кожної мембрани відокремлювали за допомогою пінцетів та ножиць і помішували в сцинтиляційну посудину, після цього додавали 8мл сцинтиляційної рідини (Flo-Scint 6013547 від Perkin-Elmer). Після цього визначали кількість  $^{32}P$ , інкорпорованого в ДНК-РК біотинільований пептидний субстрат, за допомогою рідинного сцинтиляційного підрахунку.

Ефективність сполук відповідно до винаходу в блокуванні активації РІЗК/РКВ шляху може бути продемонстрована в клітинному дослідженні, описаному нижче:

Протокол визначення фосфо-РКВ і фосфо-GSK3 $\beta$

У день 1, U87MG клітини (№ ATCC HTB-14) трипсинізували, підраховували в камері Neubauer, і розводили у свіжоприготовленому повному RPMI 1640 середовищі до кінцевої концентрації  $6 \times 10^5$  клітин/мл. Потом на десять (10) см чашки для культивування тканин наносили 10мл суспензії клітин і інкубували протягом 18 годин.

У день 2, середовище в планшетах відкидали і заміняли повним RPMI 1640 середовищем, що містить або ДМСО, або інгібітори [споуки форми (I)]. Після контакту протягом 30 хвилин, середовище швидко видаляли шляхом відсмоктування і

клітини два рази промивати попередньо охолодженим ФСБР. Потом клітини поміщали на лід і відразу лізували. Після цього зразки білків повторно розчиняли за допомогою SDS-PAGE і переносили на мембрани Immobilon-P для визначення рівнів ендогенних GSK3 $\beta$ , PKB, ФосфоТ308-PKB і Фосфо89-GSK3 $\beta$  за допомогою вестерн-блоттингу. Потом мембрани висушували і покривали поліетиленовою плівкою, і вимірювали хемілюмінесценцію в Multimage (Light Cabinet (Alpha Innotech Corp) за допомогою програмного забезпечення FluorChem (Alpha Innotech Corp).

Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення AlphaEasy, графічно представляючи у вигляді % від контролю (клітини, оброблені ДМСО в експериментальних умовах, ідентичних використовуваним для інгібіторів кінази) за допомогою SigmaPlot® (SSPI Inc, версія 7) у вигляді кривої перцепції (Four Parameter Logistic Cubic) і в такий спосіб визначали значення IC<sub>50</sub>.

Нижче також наведені експерименти, що демонструють протипухлинну активність сполук формули (I) в умовах *in vivo*.

Самок атимічних мишей Harlan nu/nu з підшкірно трансплантованими пухлинами гліобластом людини U87MG можна використовувати для визначення протипухлинної активності інгібіторів PI3 кінази. У день 0, тваринам під пероральним фореновим наркозом, підшкірно в лівий бік вводили фрагмент пухлини приблизно 25мг і невеликі різані рани закривали за допомогою накладення затискачів. При досягненні розміру пухлин 100мм<sup>3</sup> мишей випадковим чином розділяли на групи по 6-8 тварин і починали лікування. Лікування здійснювали протягом 2-3 тижневого періоду з пероральним внутрішньовенним або внутрішньочеревним введенням один раз у добу (або менш часто) сполуки формули (I) у придатному носії у певних дозах. Пухлини вимірювали два рази на тиждень за допомогою штангенциркуля і розраховували об'єм пухлин.

У якості альтернативи клітинній лінії U87MG, аналогічно також можна використовувати інші клітинні лінії, наприклад,

- клітинна лінія аденокарциноми молочної залози MDA-MB 468 (№ ATCC HTB 132; див. також *In Vitro* 14, 911-15 [1978]);
- клітинна лінія раку молочної залози MDA-MB (№ ATCC HTB-26; див. також *In Vitro* 12, 331 [1976]);
- клітинна лінія раку молочної залози MDA-MB 453 (№ ATCC HTB-131);
- клітинна лінія раку обідної кишки Colo 205 (№ ATCC CCL 222; див. також *Cancer Res.* 38, 1345-55 [1978]);
- клітинна лінія раку передміхурової залози DU145 DU 145 (№ ATCC HTB 81; див. також *Cancer Res.* 37, 4049-58 [1978]);
- клітинна лінія раку передміхурової залози PC-3 PC-3 (особливо переважно; № ATCC CRL 1435; див. також *Cancer Res.* 40, 524-34 [1980]) і клітинна лінія раку передміхурової залози PC-3M;
- аденокарцинома легені людини A549 (№ ATCC CCL 185; див. також *Int. J. Cancer* 17, 62-70 [1976]),

• клітинна лінія NCI-H596 (№ ATCC HTB 178; див. також *Science* 246, 491-4 [1989]);

• клітинна лінія раку підшлункової залози SUIT-2 (див. Tomioka і ін., *Cancer Res.* 61, 7518-24 [2001]).

Сполуки відповідно до винаходу проявляють інгібуючу активність стосовно Т-клітин. Більш переважно, сполуки відповідно до винаходу запобігають активації і/або проліферації Т-клітин, наприклад, у водяному розчині, наприклад, як показано відповідно до наступного способу тестування. Двосторонній MLR здійснювали відповідно до стандартних методик (*J. Immunol. Methods*, 1973, 2, 279 і Meo T. та ін., *Immunological Methods*, New York, Academic Press, 1979, 227-39). Коротенько, клітини селезінки, отримані в мишей CBA і BALB/c (1,6 x 10<sup>5</sup> клітин з кожного штаму на лунку в мікротитровальні планшети для культивування тканин з плоским дном, 3,2x10<sup>5</sup> у цілому) інкубували в RPMI середовищі, що містить 10% ФТС, 100од./мл пеніциліну, 100мкг/мл стрептоміцину (Gibco BRL, Базель, Швейцарія), 50мкМ 2-меркаптоетанолу (Fluka, Buchs, Швейцарія) і серійні розведення сполук. Для сполуки, що тестується проводили сім трикратних етапів розведення у двох повторях. Після інкубування протягом чотирьох днів додавали 1мкКи 3Н-тимідину. Клітини збирали після додаткового інкубування протягом п'яти годин, і визначали інкорпорований 3Н-тимідин за допомогою стандартних методик. Фонові значення (низький контроль) MLR являли собою проліферацію одних BALB/c клітин. Низькі контролю віднімали від усіх значень. Високі контролю без будь-якого зразка враховували в якості 100% проліферації. Розраховували відсоток інгібування зразками, і визначали концентрацію, необхідну для 50% інгібування (значення IC<sub>50</sub>). У цьому дослідженні, сполуки відповідно до винаходу мали значення IC<sub>50</sub> в інтервалі від 1нМ до 10мкМ, переважно від 1нМ до 100нМ.

Сполуки формули (I) також сприятливо можуть застосовуватися в комбінації з іншими антипроліферативними сполуками. Такими антипроліферативними сполуками є, але не обмежуючись тільки ними, інгібітори ароматази; антиестрогени; інгібітори топоізомерази I; інгібітори топоізомерази II; сполуки, активні стосовно мікротрубочок; алкілюючі сполуки; інгібітори деацетилази гістонів; сполуки, які індують процеси диференціації клітин; інгібітори циклооксигенази; інгібітори MMP; інгібітори mTOR; протипухлинні антиметаболіти; сполуки платини; сполуки, націлені/знижуючі активність протеїн- або ліпід-кінази та інші антиангіогенні сполуки; сполуки, які націлені, знижують або інгібують активність протеїн- або ліпід-фосфатази; агоністи гонадореліну; антиандрогени; інгібітори метіонінамінопептидази; біфосфонати; модифікатори біологічної відповідної реакції; антипроліферативні антитіла; інгібітори гепаразази; інгібітори онкогенних ізоформ Ras; інгібітори теломерази; інгібітори протеасоми; сполуки, використовувані для лікування злоякісних новоутворень кровотворної системи; сполуки, які націлені, знижують або інгібують активність Flt-3; інгібітори Hsp90, такі як 17-AAG (17-аліламіногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламіноетиламіно-17-

деметокси-гельданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 від Conforma Therapeutics; темозоломід (TEMODAL®); інгібітори білка веретена кінезину, такі як SB715992 або SB743921 від GlaxoSmithKline, або пентамідин/хлорпромазин від CombinatoRx; інгібітори MEK, такі як ARRY142886 від Array BioPharma, AZD6244 від AstraZeneca, PD181461 від Pfizer і лековорин.

Термін "інгібітор ароматази", як він використовується в даному винаході, відноситься до сполуки, яка інгібує утворення естрогену, тобто перетворення субстратів андростендіону і тестостерону в естрон і естрадіол, відповідно. Термін включає, але не обмежується тільки ними, стероїди, особливо атаместан, ексеместан і форместан, і, зокрема, нестероїди, особливо аміноглутетимід, роглетимід, піридоглутетимід, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол і летрозол. Ексеместан може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком AROMASIN. Форместан може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком LENTARON. Фадрозол може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком AFEMA. Анастрозол може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ARIMIDEX. Летрозол може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком FEMARA або FEMAR. Аміноглутетимід може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ORIMETEN. Комбінація відповідно до винаходу, що містить хіміотерапевтичний засіб, що являє собою інгібітор ароматази, є надзвичайно корисною для лікування пухлин, позитивних по рецептору гормону, наприклад, пухлини молочної залози. Термін "антиестроген", як він використовується в даному винаході, відноситься до сполуки, що проявляє антагоністичну дію стосовно дії естрогенів на рівні рецептора естрогену. Термін включає, але не обмежується тільки ними, тамоксифен, фульвестрант, ралоксифен і гідрохлорид ралоксифену. Тамоксифен може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком NOLVADEX. Гідрохлорид ралоксифену може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком EVISTA. Фульвестрант може бути приготовлений у вигляді лікарського засобу, як описано в US 4,659,516 або він може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком FASLODEX. Комбінація відповідно до винаходу, що містить хіміотерапевтичний засіб, що являє собою антиестроген, є надзвичайно корисною для лікування пухлин, позитивних по рецептору естрогену, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "антиандроген", як він використовується в даному винаході, відноситься до будь-якої речовини, що здатна інгібувати біологічні дії андрогенних гормонів і включає, але не обмежується тільки ними, бікалутамід (CASODEX), що може

бути приготовлений у вигляді лікарського засобу, наприклад, як описано в US 4,636,505.

Термін "агоніст гонадореліну", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, абарелікс, гозерелін і ацетат гозереліну. Гозерелін описаний в US 4,100,274 і може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ZOLADEX. Абарелікс може бути приготовлений у вигляді лікарського засобу, наприклад, як описано в US 5,843,901.

Термін "інгібітор топоізомерази I", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, топотекан, гіматекан, іринотекан, камптотеціан і його аналоги, 9-нітрокамптотецин і макромолекулярний кон'югат камптотецину PNU-166148 (сполука A1 в W099/17804). Іринотекан може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком CAMPTOSAR. Топотекан може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком HYCAMTIN.

Термін "інгібітор топоізомерази II", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, антрацикліни, такі як доксорубіцин (включаючи, ліпосомальний препарат, наприклад, CAELYX), даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин і неморубіцин, антахінони мітоксантрон і лозоксантрон, і подофілотоксини етопозид і Теніпозид. Етопозид може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ETOPOPHOS. Теніпозид може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком VM 26-BRISTOL. Доксорубіцин може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ADRIBLASTIN або ADRIAMYCIN. Епірубіцин може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком FARMORUBICIN. Ідарубіцин може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ZAVEDOS. Мітоксантрон може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком NOVANTRON.

Термін "сполука, активна стосовно мікротрубочок" відноситься до сполук, які стабілізують мікротрубочки, дестабілізують мікротрубочки, і інгібітори полімеризації мікротубуліну, включаючи, але не обмежується тільки ними, таксани, наприклад, паклітаксел і доцетаксел, алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин, особливо вінбластинсульфат, вінкрисдин, особливо вінкрисдинсульфат, і вінорелбюїн, дискодермоліди, кохіцин і епотилони і їхні похідні, наприклад, епотилон B або D або їхні похідні. Паклітаксел може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, TAXOL. Доцетаксел може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком TAXOTERE. Вінбластинсульфат може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком VINBLASTIN R.P.. Вінкрисдинсульфат може вводитися, наприклад, у формі, як він продається на

ринку, наприклад, під товарним знаком FARMISTIN. Дискодермолід може бути отриманий, наприклад, як описано в US 5,010,099. Також сюди включаються похідні епотилону, які описані в WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 і WO 00/31247. Особливо кращими є епотилон А і/або В. Термін "алкілюючий засіб", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, циклофосфамід, іфосфамід, мельфалан або нітрозомочевина (BCNU або Gliadel). Циклофосфамід може вводиться, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком CYCLOSTIN. Іфосфамід може вводиться, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком HOLOXAN.

Термін "інгібітори деацетилази гістонів" або "інгібітори HDAC" відноситься до сполук, які інгібують деацетилазу гістонів і які володіють антипроліферативною дією. Він включає сполуки, описані в WO 02/22577, особливо N-гідрокси-3-[4-[[[2-(гідроксиетил)]2-(1H-індол-3-іл)етил]-аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенамід, N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)-етил]-аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенамід і їх фармацевтично прийнятні солі. Він додатково переважно включає субероіланілідгідроксамову кислоту (SAHA).

Термін "протипухлинні антиметаболіти" включає, але не обмежується тільки ними, 5-фторурацил або 5-ФУ, капецитабін, гемцитабін, сполуки, що метилують ДНК, такі як 5-азацитидин і децитабін, метотрексат і едатрексат, і антагоністи фолієвої кислоти, такі як пеметрексед. Капецитабін може вводиться, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком XELODA. Гемцитабін може вводиться, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком GEMZAR.

Термін "сполука платини", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, карбоплатин, цисплатин, цисплатиний і оксалиплатин. Карбоплатин може вводиться, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком CARBOPLAT. Оксалиплатин може вводиться, наприклад, у формі, як він продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ELOXATIN.

Термін "сполуки, націлені/знижуючі активність протеїн- або ліпід-кінази; або активність протеїн- або ліпід-фосфатази; або додаткові антиангіогенні сполуки", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, інгібітори протеїн-тирозин-кінази і/або серин- і/або треонін-кінази або інгібітори ліпідкінази, наприклад,

а) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність рецепторів факторів росту похідних тромбоцитів (PDGFR), такі як сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність PDGFR, особливо сполуки, які інгібують рецептор PDGF, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідин-аміну, наприклад, іматиніб, SU101, SU6668 і GFB-1U;

б) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність рецепторів фактора росту фібробластів

(FGFR);

с) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність рецептора інсулінподібного фактору росту І (IGF-IR), такі як сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність IGF-IR, особливо сполуки, які інгібують активність кінази рецептора IGF-I, такі як сполуки, описані в WO 02/092599, або антитіла, які націлені на позаклітинний домен рецептора IGF-I або його факторів росту;

д) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність сімейства рецепторних тирозинкіназ Trk, або інгібітори ефрину B4;

е) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність сімейства рецепторних тирозинкіназ Ax1;

ф) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність рецепторної тирозинкінази Ret;

г) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність о рецепторної тирозинкінази Kit/SCFR, наприклад, іматиніб;

ч) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність рецепторних тирозинкіназ C-kit - (частини сімейства PDGFR), такі як сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність сімейства рецепторних тирозинкіназ c-Kit, особливо сполуки, які інгібують c-Kit рецептор, наприклад, іматиніб;

і) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність представників сімейства c-Ab1, їхніх продуктів злитих генів (наприклад, BCR-Ab1 кінази) і мутантів, такі як сполуки, які націлені знижують або інгібують активність представників сімейства c-Ab1 і їхніх продуктів злитих генів, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідин-аміну, наприклад, іматиніб або нілотиніб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 від ParkeDavis; або дазатиніб (BMS-354825)

ж) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність представників сімейства протеїнкінази C (PKC) і Raf сімейства серин/треонін кіназ, представників сімейства MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, і представників сімейства Ras/MAPK, і/або представників сімейства циклін-залежних кіназ (CDK) і переважно являють собою похідні стауроспорину, описані в US 5,093,330, наприклад, мідостаурин; прикладами інших сполук є, наприклад, UCN-01, сафіндол, BAY 43-9006, Бріостатин 1, Перифозин; Ілімофозин; RO 318220 і RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; ізохінолінові сполуки, такі як сполуки, розкриті в WO 00/09495; FTIs; PDI 84352 або QAN697 (інгібітор P13K) або AT7519 (інгібітор CDK);

к) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність інгібіторів протеїн-тирозин кіназ, такі як сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність інгібіторів протеїн-тирозин кіназ, включаючи іматиніб мезилат (GLEEVEC) або тирфостин. Тирфостин переважно являє собою сполуку з невеликою молекулярною масою ( $M_r < 1500$ ), або її фармацевтично прийнятну сіль, особливо сполуку, обрану зі сполук класу бензиліденмалонітрилу або S-арилбензолмалонітрилу або сполук бісубстрату хіноліну, більш переважно, будь-яка сполука, обрану із 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 і адафостин (адамантиловий ефір 4-[[[2,5-дигідроксибеніл)метил]аміно}-бензойної кислоти; NSC 680410, адафостин);

l) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність сімейства фактора росту епідермісу рецепторних тирозинкіназ (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 у вигляді гомо- або гетеродимерів) і їхніх мутантів, такі як сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність сімейства рецепторів фактора росту епідермісу, переважно являють собою сполуки, білки або антитіла, які інгібують представників сімейства тирозинкінази рецептора EGF, наприклад, EGF рецептора, ErbB2, ErbB3 і ErbB4 або зв'язуються з EGF або EGF спорідненими лігандами, і являють собою, зокрема, ті сполуки, білки або моноклональні антитіла, які в загальному або зокрема розкриті в WO 97/02266, наприклад, сполука з прим. 39, або в EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 і, особливо, WO 96/30347 (наприклад, сполука, відома як CP 358774), WO 96/33980 (наприклад, сполука ZD 1839) і WO 95/03283 (наприклад, сполука ZM105180); наприклад, трастузумаб (Herceptin()), цетуксимаб (Erbix), Iressa, Tarceva, 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, і похідні 7H-піроло-[2,3-d]пиримідину, які описані в WO 03/013541; і

m) сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність рецептора c-Met, такі як сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність c-Met, особливо сполуки, які інгібують активність кінази c-Met рецептора, або антитіла, які націлені на позаклітинний домен c-Met або зв'язуються з HGF.

Подальші антиангіогенні сполуки включають сполуки, що мають інший механізм дії, наприклад, незв'язаний з інгібуванням протеїн- або ліпідкінази, наприклад, талідомід (THALOMID) і TNP-470.

Сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність протеїн- або ліпід-фосфатази, являють собою, наприклад, інгібітори фосфатази 1, фосфатази 2A, або CDC25, наприклад, оадаєва кислота або її похідна.

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, як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, наприклад, Cox-2 інгібітори, 5-алкілзаміщена 2-ариламінофенілоцтова кислота і похідні, такі як цефексикс (CELEBREX), рофексикс (VIOXX), етикоксикс, вальдекоксикс або 5-алкіл-2-ариламінофенілоцтова кислота, наприклад, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фтораніліно)фенілоцтова кислота, люміракоксикс.

Термін "біфосфонати", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, етридонову, клондронову, тилудронову, памідронову, алендронову, ібандронову, ризедронову і золедронову кислоти. "Етридонова кис-

лота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком DIDRONEL. "Клондроновна кислота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком BONEFOS.

"Тилудронова кислота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком SKELID. "Памідронова кислота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком AREDIA™. "Алендроновна кислота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком FOSAMAX. "Ібандронова кислота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком BONDORANAT. "Ризедроновна кислота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ACTONEL. "Золедроновна кислота" може вводиться, наприклад, у формі, як вона продається на ринку, наприклад, під товарним знаком ZOMETA.

Термін "інгібітори mTOR" відноситься до сполук, які інгібують ціль рапаміцин у ссавців (mTOR) і які мають антипроліферативну активність, такі як сиролімум (Rapamune®), еверолімум (Certican™), CCI-779 і ABT578.

Термін "інгібітор гепаранази", як він використовується в даному винаході, відноситься до сполук, які націлюють, знижують або інгібують дегідратацію сульфату гепарину. Термін включає, але не обмежується тільки ними, PI-88.

Термін "модифікатор біологічної відповідної реакції", як він використовується в даному винаході, відноситься до лімфокіну або інтерферонів, наприклад, інтерферону  $\gamma$ .

Термін "інгібітор онкогенних ізоформ Ras", наприклад, H-Ras, K-Ras, або N-Ras, як він використовується в даному винаході, відноситься до сполук, які націлюють, знижують або інгібують онкогенну активність Ras наприклад, "інгібітор фARNЕзилтрансфери" наприклад, L-744832, DK8G557 або R115777 (Zamestra).

Термін "інгібітор теломерази", як він використовується в даному винаході, відноситься до сполук, які націлюють, знижують або інгібують активність теломерази. Сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність теломерази, переважно являють собою сполуки, які інгібують рецептор теломерази, наприклад, теломестатин.

Термін "інгібітор метіонінамінопептидази", як він використовується в даному винаході, відноситься до сполук, які націлюють, знижують або інгібують активність метіонінамінопептидази. Сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність метіонінамінопептидази, являють собою, наприклад, бенгамід або його похідну.

Термін "інгібітор протеасоми", як він використовується в даному винаході, відноситься до сполук, які націлюють, знижують або інгібують активність протеасоми. Сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність протеасоми, включають, наприклад, Бортезомід (Velcade™) і MLN 341.



Термін "інгібітор матриксної металопротеїнази" або ("MMP" інгібітор), як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, колагенові пептитоміметичні і непептитоміметичні інгібітори, похідні тетрацикліну, наприклад, гідроксаматний пептитоміметичний інгібітор батимастат і його перорально доступний аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B або AAJ996.

Термін "сполуки, використовувані для лікування злоякісних новоутворень кровотворної системи", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, інгібітори FMS-подібної тирозинкінази, наприклад, сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі активність рецепторів FMS-подібної тирозинкінази (Flt-3R); інтерферон, 1-b-D-арабінофурансілцитозин (ага-с) і бісультан; і інгібітори ALK наприклад, сполуки, які націлюють, знижують або інгібують кіназу анапластичної лімфоми.

Сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність рецепторів FMS-подібної тирозинкінази (Flt-3R), переважно являють собою сполуки, протеїни або антитіла, які інгібують представників сімейства Flt-3R рецепторної кінази, наприклад, PKC412, мідостаурин, похідну стауроспорину, SU1248 і MLN518.

Термін "інгібітори HSP90", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі властиву АТФ-азну активність HSP90; розкладницькі, націлені, знижуючі або інгібуючі клієнтські білків HSP90 за допомогою убіквітин-протеасомного шляху передачі сигналів. Сполуки, націлені, знижуючі або інгібуючі властиву АТФ-азну активність HSP90, переважно являють собою сполуки, білки або антитіла, які інгібують властиву АТФ-азну активність HSP90, наприклад, 17-аліламіно, 17-деметоксигельданамицин (17AAG), похідну гелданамицину; інші споріднені гелданамицину сполуки; радицикол і інгібітори HDAC.

Термін "антипроліферативні антитіла", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, трастузумаб (Herceptin™), Трастузумаб-DMI, ербітукс, бевазумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PRO64553 (анти-CD40) і 2C4 Антитіло. Під антитілами маються на увазі, наприклад, інтактні моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, поліспецифічні антитіла, утворені щонайменше з двох інтактних антитіл, і фрагменти антитіла, за умови, що вони проявляють бажану біологічну активність.

Для лікування гострого мелоїдного лейкозу (ГМЛ), сполуки формули (I) можуть застосовуватися в комбінації зі стандартним лікуванням лейкозу, особливо в комбінації з лікуваннями, що використовуються для лікування ГМЛ. Зокрема, сполуки формули (I) можуть вводитися в комбінації з, наприклад, інгібіторами фарнезилтрансферази і/або іншими лікарськими засобами, придатними для лікування ГМЛ, такими як Дуанорубіцин, Адріаміцин, Ага-С, VP-16, Теніпозид, Мітоксантрон, Ідарубіцин, Карбоплатин і PKC412.

Термін "протилейкозні сполуки" включає, на-

приклад, Ага-С, аналог піримідину, що являє собою 2'-альфа-гідрокси рибозну (арабінозидну) похідну дезоксицитидину. Також сюди включаються пуринові аналоги гіпоксантину, 6-меркаптопурину (6-MP) і фосфату флударабіну.

Сполуки, які націлюють, знижують або інгібують активність деацетилази гістонів (HDAC), інгібітори, такі як бутират натрію і субероіланілілгідроксामова кислота (SAHA), інгібують активність ферментів, відомих як деацетилази гістонів.

Специфічними інгібіторами HDAC є MS275, SAHA, FK228 (у даний момент FR901228), Трихостатин А і сполуки, описані в US 6,552,065, зокрема, N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)-етил]-аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід, або його фармацевтично прийнятна сіль і N-гідрокси-3-[4-[[[2-гідроксиетил]2-(1H-індол-3-іл)етил]-аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід або його фармацевтично прийнятна сіль, особливо лактатна сіль.

Антагоністи рецептора соматостатину, як вони використовуються в даному винаході, відносяться до сполук, які націлені, лікують або інгібують рецептори соматостатину, такі як октреотид і SOM230.

Підходи, що ушкоджують пухлинні клітини, відносяться до таких підходів, як іонізуюча радіація. Термін "іонізуюча радіація", використовуваний раніше в даному винаході і надалі, позначає іонізуючу радіацію, що зустрічається або у вигляді електромагнітного випромінювання (такого як рентгенівське випромінювання і гамма випромінювання) або корпускулярного (такого як альфа- і бета-частинки). Іонізуюча радіація забезпечується за допомогою, але не обмежується тільки ними, променевою терапією, і відома в даній галузі. Див. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, в Principles and Practice of Oncology, Devita та ін., ред., 4-е вид., том 1, сс. 248-275 (1993).

Термін EDG-зв'язуючі, як він використовується в даному винаході, відноситься до класу імундепресантів, які модулюють рециркуляцію лімфоцитів, такому як FTY720.

Термін інгібітори рибонуклеозидредуктази відноситься до аналогів піримідинових або пуринових нуклеозидів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, флударабін і/або арабінозид цитозину (ага-С), 6-тіогуанін, 5-фторурацил, кладрибін, 6-меркаптопурин (особливо в комбінації з ага-С для лікування ОЛЛ) і/або пентостатин. Інгібітори рибонуклеозидредуктази переважно являють собою гідроксисечовину або похідні 2-гідрокси-1H-ізоіндол-1,3-діону, такі як PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 або PL-8, описані в Nandy та ін., Acta Oncologica, том 33, № 8, сс. 953-961 (1994).

Термін "інгібітори декарбоксилази S-аденохілметіонину", як він використовується в даному винаході, включає, але не обмежується тільки ними, сполуки, описані в US 5,461,076.

Також сюди переважно включають ті сполуки, білки або моноклональні антитіла VEGF, які описані в WO 98/35958, наприклад, 1-(4-хлораніліно)-4-(4-піридилметил)фалазин або його фармацевтично прийнятна сіль, наприклад, сукцинат, або в WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO

98/11223, WO 00/27819 і EP 0 769 947; ті, які описані Prewett та ін., Cancer Res, том 59, сс. 5209-5218 (1999); Yuan та ін., Proc Natl Acad Sci USA, том 93, сс. 14765-14770 (1996); Zhu та ін., Cancer Res, том 58, сс. 3209-3214 (1998); і Mordenti та ін., Toxicol Pathol, том 27, № 1, сс. 14-21 (1999); в WO 00/37502 і WO 94/10202; ANGIOSTATIN, описані O'Reilly та ін., Cell, том 79, сс. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, описані O'Reilly та ін., Cell, том 88, сс. 277-285 (1997); амід антранілової кислоти; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; або антитіла до VEGF або антитіла до рецептора VEGF, наприклад, rhuMAb і RHUFab, VEGF аптамер, наприклад, Macugon; FLT-4 інгібітори, FLT-3 інгібітори, VEGFR-2 IgG1 антитіло, Ангіозим (RPI 4610) і Бевацизумаб (Avastin™).

Фототерапія, як вона використовується в даному винаході, відноситься до лікування, при якому використовуються відомі хімічні засоби, відомі в якості фотосенсибілізуючих сполук для лікування або запобігання злоскісних новоутворень. Прикладами фототерапії є лікування за допомогою сполук, таких як, наприклад, VISUDYNE і порфімер натрію.

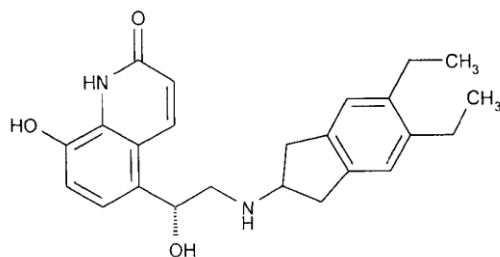
Ангіостатичні стероїди, як вони використовуються в даному винаході, відносяться до сполук, які блокують або інгібують ангіогенез, такі як, наприклад, анекортав, тріамцинолон, гідрокортизон, 11- $\alpha$ -епігідрокортизол, кортексолон, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, естрон і дексаметазон.

Імпланти, що містять кортикостероїди, відносяться до сполук, таким як, наприклад, флуоцинолон, дексаметазон.

Інші хіміотерапевтичні сполуки включають, але не обмежуючись тільки ними, рослинні алкалоїди, гормональні сполуки і антагоністи; модифікатори біологічної відповідної реакції, переважно лімфокини або інтерферони; антисмислові олігонуклеотиди або похідні олігонуклеотидів; мшРНК (shRNA) або миРНК (siRNA); або різноманітні сполуки або сполуки з іншим або невідомим механізмом дії.

Сполуки відповідно до винаходу також придатні в якості сполук, що вводяться спільно при лікуванні, для застосування з іншими лікарськими засобами, такими як протизапальні, бронхорозширюючі або антигістамінні лікарські засоби, переважно для лікування обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів, таких як захворювання, описані в даному винаході вище, наприклад, у якості потенціюючих засобів терапевтичної активності таких лікарських засобів або у якості засобів зменшення необхідної дози або потенційних побічних дій таких лікарських засобів. Сполука по винаходу може бути змішана з іншою лікарською речовиною у вигляді фіксованої фармацевтичної композиції або може вводитися окремо, до, одночасно з або після іншої лікарської речовини. Таким чином, винахід охоплює комбінацію сполуки відповідно до винаходу, як описано в даному описі вище, з протизапальною, бронхорозширюючою, антигістамінною або протикашлевою лікарською речовиною, де зазначена сполука відповідно до винаходу і зазначена лікарська речовина перебувають в одній і тій же або іншій фарма-

цевтичній композиції. Придатними протизапальними лікарськими засобами є стероїди, особливо глюкокортикостероїди, такі як будесонід, бекламетазон дипропінат, флутиказон пропінат, циклезонад або мометазон фуруат, або стероїди, описані в WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (особливо ті, які описані в прикладах 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 і 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, агоністи нестероїдного глікокортикоїдного рецептора, такі як сполуки, описані в WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; LTB4 антагоністи, такі як LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 і ті, які описані в US 5451700; LTD4 антагоністи, такі як монтелукаст і зафірлукаст; PDE4 інгібітори, такі як ціломіласт (Ariflo® GlaxoSmithKline), Рофлуміласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Арофілін (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), і ті, які описані в WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 і WO 04/037805; A2a агоністи, такі як ті, які описані в EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 і WO 04/046083; A2b антагоністи, такі як ті, які описані в WO 02/42298; і агоністи бета-2 адренорецептору, такі як альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталін, сальметерол фенотерол, прокатерол, і особливо, формотером і їх фармацевтично прийнятні солі, і сполуки (у вільній формі або у вигляді солі або сольвату) формули I, наведеної в заявці WO 0075114, цей документ включений у даний винахід у якості посилання, переважно сполуки, описані в прикладах цієї заявки, особливо сполука формули



і їх фармацевтично прийнятні солі, а також сполуки (у вільній формі або у вигляді солі або сольвату) формули I, наведеної в заявці WO 04/16601, а також сполуки, розкриті в заявці WO 04/033412.

Придатними бронхорозширюючими лікарськими засобами є антихолінергічні або антимускаринові сполуки, особливо іпратропій бромід, окситропій бромід, солі тіотропію і CHF 4226 (Chiesi), і глікопіролат, а також сполуки, описані в WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 і WO 04/018422. Придатними антигістамінними лікарськими засобами є цетиризін гідрохлорид, ацетамінофен, клемастин фумарат, прометазин, лоратидін, деслоратидін, дифенгідрамін і фексофенадін гідрохлорид, активастин, астемізол, азеластин, ебастин, епінастин, мізоластин і тефенадін, а також сполуки, описані в WO 03/099807, WO 04/026841 і JP 2004107299.

Іншими придатними комбінаціями сполук відповідно до винаходу з протизапальними засобами, є комбінації з антагоністами хемокінових рецепторів, наприклад, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 і CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, особливо CCR-5 антагоністами, такими як Schering-Plough антагоністи SC-351125, SCH-55700 і SCH-D, Takeda антагоністи, такі як хлорид N-[[4-[[[6,7-дигідро-2-(4-метилфеніл)-5Н-бензо-циклопентен-8-іл]карбоніл]аміно]феніл]-метил]тетрагідро-N,N-диметил-2Н-піран-4-амінію (ТАК-770), і CCR-5 антагоністи, описані в US 6166037 (переважно в пунктах 18 і 19 формули винаходу), WO 00/66558 (переважно в пункті 8 формули винаходу), WO 00/66559 (переважно в пункті 9 формули винаходу), WO 04/018425 і WO 04/026873.

Структуру активних сполук, що ідентифікуються за допомогою кодів pos., непатентованих назв або товарних знаків, можна визначити за допомогою діючого видання стандартного компендіуму "The Merck Index" або з баз даних, наприклад, Patents International (наприклад, IMS World Publications).

Вищеописані сполуки, які можуть застосовуватися в комбінації зі сполукою формули (I), можуть бути приготовлені і вводитися, як описано в даній галузі техніки, такій як документи, процитовані вище.

Сполука формули (I) також сприятливо можуть застосовуватися в комбінації з відомими терапевтичними методами, наприклад, для введення гормонів або особливо опромінення.

Сполука формули (I) переважно може використовуватися в якості радіосенсибілізуючого засобу, особливо для лікування пухлин, які проявляють погану чутливість до променевої терапії.

Під "комбінацією", у даному винаході мають на увазі або змішану комбінацію в одній одиничній дозованій формі, або набір частин комбінованого введення, при якому сполука формули (I) і компонент, що комбінується можуть вводитися незалежно в один і той же час або окремо протягом проміжків часу, які, особливо, дозволяють виявити компонентам комбінації колективну, наприклад, синергетичну дію.

Винахід також забезпечує фармацевтичний препарат, що містить сполуку формули I, як визначено в даному винаході, або її N-оксид або таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, або її гідрат або сольват, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Сполука формули I може вводитися окремо або в комбінації з одним або декількома терапевтичними сполуками, можлива комбінована терапія може здійснюватися у вигляді фіксованих комбінацій або введення сполуки відповідно до винаходу і одної або більше інших терапевтичних сполук планують або здійснюють незалежно один від одного, або поєднують введення фіксованих комбінацій і одної або декількох інших терапевтичних сполук. Сполуку формули I можна сполучати або додатково вводити переважно для лікування пухлини в комбінації з хіміотерапією, променевою терапією, імунотерапією, фототерапією, хірургічним втручанням, або їхньою комбінацією. Також представляється можливим здійснювати довгострокове лікування в якості ад'ювантної терапії в контексті інших терапевтичних стратегій, як описано вище. Іншими можливими лікуваннями є підтримка стану пацієнта після регресії пухлини, або навіть профілактична хіміотерапія, наприклад, у пацієнтів з групи ризику.

Дозування активного компонента залежить від різних факторів, включаючи тип, вид, вік, вагу, стать і медичний стан пацієнта; тяжкість стану, що піддається лікуванню; шлях введення; функціонування нирок і печінки в пацієнта; і кращу сполуку, що застосовується. Лікар, клінічний лікар або ветеринар у даній галузі легко може визначити і прописати ефективну кількість лікарського засобу, необхідну для запобігання, протистояння або зупинки прогресування стану. Для оптимальної точності в досягненні концентрації лікарського засобу в межах, які дозволяють забезпечити ефективність, необхідна схема лікування, виходячи з кінетики доступності лікарського засобу в цільових ділянках. Це припускає вивчення розподілу, рівноваги та елімінації лікарського засобу.

Доза сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яку вводять теплокровним тваринам, наприклад, людині вагою близько 70кг, переважно становить від приблизно 3мг до приблизно 5г, більш переважно від приблизно 10мг до приблизно 1,5г, найбільш переважно від приблизно 100мг до приблизно 1000мг на людину в добу, переважно розділена на 1-3 одиничні дози, які можуть бути, наприклад, рівними. Звичайно дітям

призначають половину дози для дорослого.

Сполуки відповідно до винаходу можуть вводитися будь-яким звичайним шляхом, зокрема парентерально, наприклад, у формі ін'єкційних розчинів або суспензій, ентерально, наприклад, перорально, наприклад, у формі таблеток або капсул, місцево, наприклад, у формі лосьйонів, гелів, мазей або кремів, або у формі для інтранального введення або у вигляді суппозиторію. Місцеве введення можна здійснювати, наприклад, на шкіру. Іншу форму для місцевого введення можна вводити в очі. Фармацевтичні композиції, що містять сполуку відповідно до винаходу в сполученні щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем можна готувати загальноприйнятим способом шляхом змішування з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять ефективну кількість, зокрема, кількість, ефективну для лікування одного з вищеописаних розладів, сполуки формули I або її N-оксиду або таутомеру разом з фармацевтично прийнятними носіями, які придатні для місцевого, ентерального, наприклад, перорального або ректального, або парентерального введення і можуть бути неорганічними або органічними, твердими або рідкими. Для перорального введення особливо придатні таблетки або желатинові капсули, які містять активний компонент разом з розріджувачами, наприклад, лактозою, декстрозою, манітом і/або гліцерином, і/або ковзними речовинами і/або поліетиленгліколем. Таблетки також можуть містити зв'язуючі, наприклад, магнійалюмінійсилікат, крохмалі, такі як кукурудзяний, пшеничний або рисовий крохмаль, желатин, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза і/або полівінілпіролідон, і, якщо це є бажаним, дезінтегратори, наприклад, крохмалі, агар, альгінову кислоту або її сіль, таку як альгінат натрію, і/або шипучі суміші, або абсорбенти, барвники, ароматизатори та підсолоджувачі. Також представляється можливим використовувати фармакологічно активні сполуки згідно з даним винаходом у формі композицій, що вводяться парентерально, або у формі інфузійних розчинів. Фармацевтичні композиції можна стерилізувати і/або вони можуть містити наповнювачі, наприклад, консерванти, стабілізатори, зволожуючі сполуки і/або емульсифікатори, солюбілізатори, солі для регуляції осмотичного тиску і/або буфери. Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, які можуть, якщо це є бажаним, містити інші фармакологічно активні речовини, готують за допомогою методу, відомого per se, наприклад, за допомогою звичайних способів змішування, гранулювання, концентрування, розчинення або ліофілізації, і вони містять приблизно від 1% до 99%, зокрема від приблизно 1% до приблизно 20%, активного (их) компонента (ів).

Додатково, даний винахід забезпечує сполуку формули I або її N-оксид або таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, для застосування у способі лікування людини або тварини.

Даний винахід також відноситься до застосу-

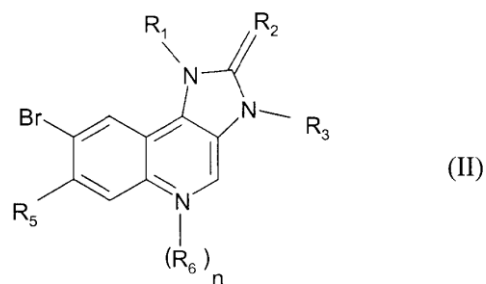
вання сполуки формули I або її таутомеру, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки, для приготування лікарського засобу для лікування проліферативного захворювання, запального захворювання, або обструктивного захворювання дихальних шляхів, або розладів, що звичайно зустрічаються при трансплантації.

Крім того, винахід відноситься до способу лікування проліферативного захворювання, що відповідає на інгібування ліпідкіназ і/або родинних PI 3-кіназ протекіназ, особливо PI3 кінази, і/або активності ДНК-протекінази, що включає введення сполуки формули I або її N-оксиду або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі, або гідрату або сольвату, де радикали і символи мають значення, визначені вище, у кількості, ефективній стосовно зазначеного захворювання, теплокровній тварині, особливо людям, що потребують такого лікування.

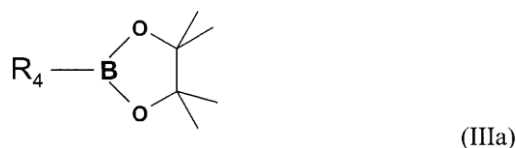
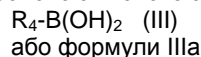
Крім того, винахід відноситься до фармацевтичної композиції для лікування солідних або рідких пухлин у теплокровних тварин, включаючи людей, що містить протипухлинно-ефективну дозу сполуки формули I, як описано вище, або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки разом з фармацевтичним носієм.

Винахід також забезпечує спосіб одержання спосіб одержання сполуки формули I за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі, який характеризується тим, що похідна імідазохіноліну формули II

Сполука за винаходом може бути приготовлена за допомогою способів, які, незважаючи на те, що дотепер не застосовувалися для нових сполук згідно з даним винаходом, відомі per se, особливо за допомогою способу, що характеризується тим, що для синтезу сполуки формули I, у якій символи  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $n$  мають значення, зазначені для сполуки формули I, сполуки формули II



де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $n$  мають значення, зазначені для сполуки формули I, піддають реакції з бороною кислотою формули III



де  $R_4$  має значення, зазначені для сполуки формули I, у присутності основи і каталізатора в

придатному розчиннику;

де вищеописані вихідні сполуки II і III також можуть містити функціональні групи в захищеній формі, якщо це є необхідним, і/або у формі солей, забезпечуючи присутність солеутворюючої групи в реакції і можливій реакції в сольовій формі;

будь-які захисні групи в захищеній похідній сполуки формули I видаляють;

і, якщо це є бажаним, отриману сполуку формули I перетворюють в іншу сполуку формули I або її N-оксид, вільна сполука формули I перетворюють у сіль, отриману сіль сполуки формули I перетворюють у вільну сполуку або іншу сіль, і/або суміш ізомерних сполук формули I розділяють на окремі ізомери.

Докладний опис способу:

У більш докладному описі способу нижче, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і n мають значення, зазначені для сполук формули I, якщо спеціально не зазначено інакше.

Взаємодія сполуки формули II і III переважно здійснюють в умовах реакції Сузукі переважно в суміші полярного апротонного розчинника, такого як ДМФА, і води в присутності каталізатора, особливо каталізатора на основі благородного металу, такого як паладій (II), переважно дихлорид б/с(трифенілфосфін)паладію (II); у присутності основи, такої як карбонат калію.

Захисні групи

Якщо одна або кілька інших функціональних груп, наприклад, карбокси, гідрокси, аміно, або меркапто, присутні або мають потребу у захисті в сполуці формул II або III, оскільки вони не повинні брати участь у реакції, то вони являють собою такі групи, які звичайно використовуються в синтезі пептидних сполук, а також цефалоспоринові і пеніцилінові, а також похідних нуклеїнових кислот і цукрів.

Захисні групи можуть уже міститися в попередниках і повинні захищати функціональні групи від небажаних вторинних реакцій, таких як ацилювання, етерифікація, естерифікація, окислювання, сольволиз і аналогічні реакції. Характеристикою захисних груп є можливість їх легкого видалення, тобто без небажаних вторинних реакцій, звичайно шляхом ацетолізу, протонолізу, сольволізу, відновлення, фотолізу або також шляхом ферментативної активності, наприклад, в умовах, аналогічних фізіологічним умовам, і що вони не містяться в кінцевих продуктах. Фахівець у даній галузі техніки знає або легко може визначити, які захисні групи придатні для реакцій, зазначених у даному винаході раніше і надалі.

Захист таких функціональних груп за допомогою таких захисних груп, самі захисні групи, і реакції для їх видалення описані, наприклад, у стандартних посібниках, такі як as J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, в "The Peptides"; том 3 (редактори: E. Gross і J. Meienhofer), Academic Press, London і New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Методи органічної хімії), Houben Weyl, 4-е вид., том 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

1974, в H.-D. Jakubke і H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, і Basel 1982, і в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Хімія вуглеводнів: моносахариди і похідні), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Додаткові стадії способу

На додаткових стадіях способу, які здійснюють, якщо це є бажаним, функціональні групи вихідних сполук, які не повинні брати участь у реакції, можуть перебувати в незахищеній формі або можуть бути захищені, наприклад, за допомогою однієї або декількох захисних груп, згаданих вище в даному винаході у розділі "захисні групи". Після цього захисні групи повністю або частково видаляють відповідно до одного зі способів, розкритих у даному винаході.

Солі сполуки формули I з солеутворюючою групою можуть бути отримані способом, відомим per se. Таким чином, солі приєднання кислоти сполук формули I можуть бути отримані шляхом обробки кислотою або придатним аніонообмінним реагентом. Сіль з двома молекулами кислоти (наприклад, дигалогенід сполуки формули I) також може бути перетворена в сіль з однією молекулою кислоти на сполуку (наприклад, моногалогенід); це можна здійснити шляхом нагрівання до розплавлювання, або наприклад, шляхом нагрівання у вигляді твердої речовини у високому вакуумі при підвищеній температурі, наприклад, від 130 до 170°C, одна молекула кислоти витісняється на молекулу сполуки формули I.

Солі звичайно можуть бути перетворені у вільні сполуки, наприклад, шляхом обробки з підходящими лужними сполуками, наприклад, з карбонатами лужних металів, гідрокарбонатами лужних металів або гідроксидами лужних металів, звичайно карбонатом калію або гідроксидом натрію.

Стереозомерні суміші, наприклад, суміші діастереомерів, можуть бути розділені на їхні відповідні ізомери способом, відомим per se, за допомогою підходящих методів поділу. Діастереомерні суміші можуть бути розділені на їх окремі діастереоізомери, наприклад, шляхом фракціонованої кристалізації, хроматографії, розподілу розчинника і аналогічних методик. Цей поділ можна здійснювати або на рівні вихідної сполуки або в самій сполуці формули I. Енантіомери можуть бути розділені за допомогою утворення діастереомерних солей, наприклад, шляхом утворення солі з енантіомерно-чистою хіральною кислотою, або за допомогою хроматографії, наприклад, ВЕРХ, використовуючи хроматографічні субстрати з хіральними лігандами.

Сполука формули I, у якій R<sub>2</sub> являє собою О, може бути перетворена у відповідну сполуку, у якій R<sub>2</sub> являє собою S, наприклад, за допомогою придатної сполуки сірки, наприклад, використовуючи реакцію з реагентом Лавесона (2,4-біс-(4-метоксифеніл)2,4-дитіоксо-1,2,3,4-дитіафосфетан) у придатному розчиннику, такому як діоксан.

Варто також звернути увагу на те, що реакції, аналогічні перетворенням, описаним у цьому розділі, також можуть бути здійснені на рівні придат-

них проміжних сполук.

Загальні умови способів

Всі стадії способу, описані в даному винаході, можуть бути здійснені у відомих умовах реакції, переважно тих, які спеціально згадані, при відсутності або звичайно в присутності розчинників або розріджувачів, переважно таких, які є інертними стосовно використовуваних реагентів і здатні їх розчиняти, при відсутності або в присутності катализаторів, що конденсують засоби або нейтралізують засоби, наприклад, іонообмінників, звичайно катіонообмінників, наприклад, в  $H^+$  формі, залежно від типу реакції і/або реагуючих речовин при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, в інтервалі від  $-100^\circ C$  до приблизно  $190^\circ C$ , переважно від приблизно  $-80^\circ C$  до приблизно  $150^\circ C$ , наприклад, при від  $-80$  до  $-60^\circ C$ , при кімнатній температурі, при від  $-20$  до  $40^\circ C$  або при точці кипіння використовуваного розчинника, при атмосферному тиску або в закритій посудині, яка переважно перебуває під тиском, і/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

Солі можуть бути присутніми у всіх вихідних сполуках і тимчасових сполуках, якщо вони містять солеутворюючі групи. Солі також можуть бути присутніми при здійсненні реакції таких сполук, за умови, що здійснення реакції при цьому не порушується.

На всіх стадіях реакцій, ізомерні суміші, які зустрічаються, можуть бути розділені на їхні окремі ізомери, наприклад, діастереомери або енантіомери, або на будь-які суміші ізомерів, наприклад, рацемати або діастереомерні суміші, звичайно, як описано в розділі "Додаткові стадії способу".

Розчинники, які є підходящими для зазначеної реакції, можуть бути обрані із групи, що включає, наприклад, воду, складні ефіри, звичайно нижчий алкіл-нижчі алканоати, наприклад, етилацетат, прості ефіри, звичайно аліфатичні прості ефіри, наприклад, диетиловий ефір, або циклічні ефіри, наприклад, тетрагідрофуран, рідкі ароматичні вуглеводні, звичайно бензол або толуол, спирти, звичайно метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, 1-бутанол, нітрили, звичайно ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, звичайно дихлорметан, кислотні аміді, звичайно диметилформамід, основи, звичайно гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин, карбонові кислоти, звичайно нижчі алкан-карбонові кислоти, наприклад, оцтова кислота, ангідриди карбонових кислот, звичайно ангідриди нижчих алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, звичайно циклогексан, гексан або ізопентан, або суміші цих розчинників, наприклад, водяні розчини, якщо спеціально не зазначено інакше при описі способу. Такі суміші розчинників також можуть застосовуватися при обробці, наприклад, при хроматографії або розподілі.

Сполуки формули I, включаючи їхні солі, також одержують у вигляді гідратів, або їхні кристали можуть включати, наприклад, розчинник, що використовується для кристалізації (що знаходиться у вигляді сольватів).

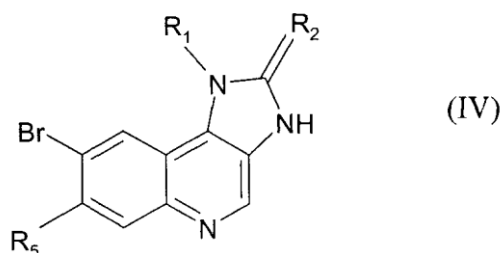
У кращому варіанті здійснення винаходу, спо-

луку формули I одержують відповідно до або аналогічно способам і стадіям способів, описаних у прикладах.

Вихідні речовини

Нові вихідні речовини і/або проміжні сполуки, а також способи їх одержання, також є об'єктом даного винаходу. У кращому варіанті здійснення винаходу, такі вихідні речовини використовуються і умови реакцій вибирають таким чином, щоб забезпечити одержання кращих сполук.

Наприклад, сполука формули II, у якій п являє собою 0, може бути отримане шляхом алкілювання аміносполуки формули IV,

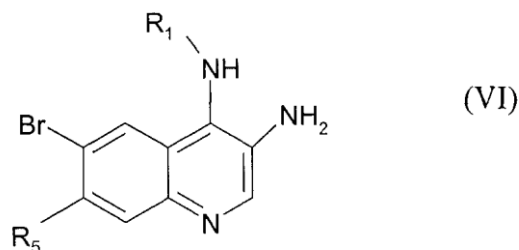


у якій  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_5$  мають значення, зазначені для формули I, зі сполукою формули V  $R_3-X$  (V)

де  $R_3$  має значення, зазначені для формули I, і X являє собою галоген або іншу придатну групу, що відходить, у присутності основи, наприклад, гідроксиду натрію, у придатному розчиннику, наприклад, суміші дихлорметану і води, переважно в присутності міжфазного катализатора, наприклад, броміду тетрабутиламонію, при температурі в інтервалі від  $0^\circ C$  до  $50^\circ C$ , переважно при кімнатній температурі.

Сполука формули II, у якій п являє собою 0, може бути перетворене у відповідну сполуку, у якій п являє собою 1, наприклад, за допомогою придатного окислювача, наприклад, використовуючи реакцію з мета-хлорпербензойною кислотою в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі.

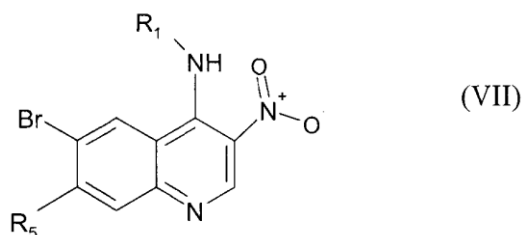
Сполука формули IV, у якій  $R_2$  являє собою O, може бути отримана шляхом циклізації діаміносполуки формули VI,



у якій  $R_1$  і  $R_5$  мають значення, зазначені для формули I, з трихлорметилхлорформіатом у присутності основи, такої як триетиламін, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан.

Сполука формули VI може бути отримана

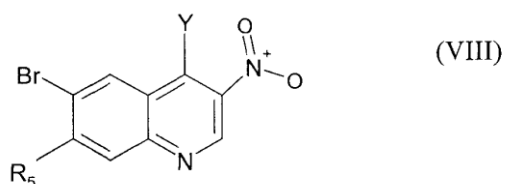
шляхом відновлення нітросполуки формули VII,



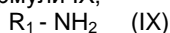
де R<sub>1</sub> і R<sub>5</sub> мають значення, зазначені для формули I.

Відновлення переважно здійснюють у присутності придатного відновлювача, такого як водень, у присутності придатного каталізатора, такого як нікель Ренея під тиском, наприклад, в інтервалі від 1,1 до 2 бар, у придатному розчиннику, наприклад, спирті або простому ефірі, такому як метанол або тетрагідрофуран або їхньої суміші. Температура реакції переважно перебуває в інтервалі від 0 до 80°C, особливо від 15 до 30°C.

Сполуки формули VII можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки VIII



де R<sub>5</sub> має значення, зазначені для сполуки формули I, і Y являє собою галоген або іншу придатну групу, що йде, піддають реакції зі сполукою формули IX,



де R<sub>1</sub> має значення, зазначені для сполуки формули I, при температурі в інтервалі 0°C і 50°C, переважно при кімнатній температурі в придатному розчиннику, тобто оцтовій кислоті.

Всі вихідні речовини, що залишилися, такі як вихідні речовини формули III, IV і V відомі, можуть бути отримані відповідно до відомих способів, або отримані комерційно; зокрема, вони можуть бути отримані за допомогою способів, як описано в прикладах.

Скорочення:

EtOAc	етилацетат
Me	метил
t <sub>пл.</sub>	точка плавлення
Вос	трет-бутоксикарбоніл
конц.	концентрований
ДМФА	N,N-диметилформамід
ЕС-МС	електророзпилююча мас-спектрометрія
Град	градієнт
год.	година(и)
ВЕРХ	рідинна хроматографія високого тиску
л	літр(и)
хв	хвилина(и)
МС	мас-спектр
Преп. ВЕРХ	препаративна ВЕРХ зі

насич.

КТ

t<sub>ут</sub>

ТФК

ТГФ

зверненою фазою C18

насичений

кімнатна температура

час утримування у хви-

линах при ВЕРХ

трифтороцтова кислота

тетрагідрофуран

Наступні приклади призначені для ілюстрації винаходу, але жодним чином не обмежують об'єм винаходу.

Температуру вимірювали в градусах Цельсія (°C). Якщо спеціально не зазначено інакше, то реакції здійснювали при кімнатній температурі (КТ). Співвідношення розчинників (наприклад, в елюентах або сумішах розчинників) наведено в об'ємному співвідношенні (об./об.).

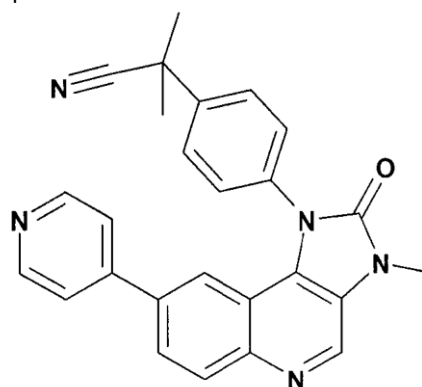
ВЕРХ лінійний градієнт між A = H<sub>2</sub>O/ТФК 1000:1 і B = ацетонітрил/ТФК 1000:1

Град 1: 2-100% B в 4,5хв і 1хв при 100% B; колонка: Chromolith Performance 100мм x 4,5мм (Merck, Darmstadt, Німеччина); швидкість потоку 2мл/хв. Визначення при 215нм

Град 2: 2-100% B в 5хв і 2хв при 100% B; колонка: Nucleosil C<sub>18</sub> зі зверненою фазою; 150мм x 4,6мм (SMT, Burkard Instruments, Dietikon, Швейцарія); швидкість потоку: 2,0мл/хв. Визначення при 215нм.

Приклад 1

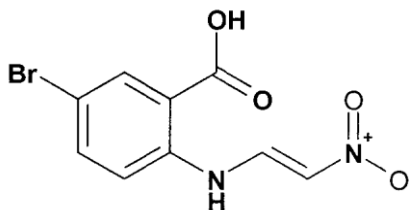
2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-4-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил



37мг (0,3ммоль) 4-піридинборонової кислоти (Aldrich, Buchs, Швейцарія), 8мг дихлорид біс(трифенілфосфін)паладія (II) (Fluka, Buchs, Швейцарія) і 0,5мл 1М розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> додавали до розчину 84мг (0,2ммоль) 2-[4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1i) в 2мл ДМФА. Суміш перемішували протягом 1 год. при 100°C. Після цього суміш гартували насиченим водним NaHCO<sub>4</sub> і екстрагували EtOAc (2х). Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали у вакуумі. Залишок наносили на силікагель і очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH від 97:3 до 18:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ЕС-МС: 420 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>ут</sub>=2,40хв (Град 1).

Приклад 1a

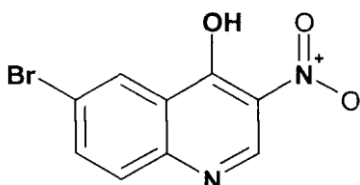
5-Бром-2-(2-нітро-вініламіно)-бензойна кислота



Суспензію 25г (16ммоль бром-бензойної кислоти (Fluka, Buchs, Швейцарія) в  $\text{H}_2\text{O}-\text{HCl}$  (37%) (10:1) перемішували протягом 8 год. і потім фільтрували (розчин А). Додавали 8,17г (255ммоль) нітродетану (Fluka, Buchs, Швейцарія) протягом 10хв до суміші, охолодженої на крижаній лазні, 35г льоду і 15,3г (382ммоль)  $\text{NaOH}$ . Після перемішування протягом 1 год. при  $0^\circ\text{C}$  і 1 год. при кт, розчин додавали при  $0^\circ\text{C}$  до 28г льоду і 42мл  $\text{HCl}$  (37%) (розчин В). Розчини А і В поєднували і реакційну суміш перемішували протягом 18 год. при кт. Жовтий осад відфільтрували, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  і висушували у вакуумі при  $40^\circ\text{C}$ , одержуючи вказану в заголовку сполуку. ЕС-МС: 287, 289 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Вг зразок;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13,7-14,6/br s (1H), 12,94/d (1H), 8,07/d (1H), 8,03/dd (1H), 7,83/dd (1H), 7,71/d (1H), 6,76/d (1H).

Приклад 1b

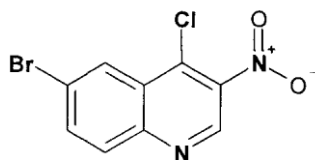
6-Бром-3-нітро-хінолін-4-ол



29г (101ммоль) 5-бром-2-(2-нітро-вініламіно)-бензойної кислоти (Приклад 1a) і 11,9г (121ммоль) ацетату калію в 129мл (152ммоль) оцтового ангідриду перемішували протягом 1,5 год. при  $120^\circ\text{C}$ . Осад відфільтрували і промивали оцтовою кислотою, поки фільтрат не знебарвлювався, потім його промивали  $\text{H}_2\text{O}$  і висушували у вакуумі, одержуючи вказану у заголовку сполуку. ЕС-МС: 269, 271 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Вг зразок; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{r}}=2,70$ хв (Град 1).

Приклад 1c

6-Бром-4-хлор-3-нітро-хінолін

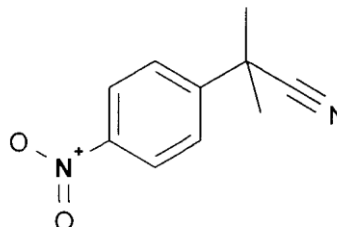


20г (74,3ммоль) 6-бром-3-нітро-хінолін-4-олу (Приклад 1b) в 150мл (1,63 моль)  $\text{POCl}_3$  перемішували протягом 45хв при  $120^\circ\text{C}$ . Суміш проохолоджували до кт і повільно вливали в суміш води з льодом. Осад відфільтрували, промивали сумішню води з льодом, і розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічну фазу промивали холодним соляним розчином, і водну фазу відкидали. Після висушування над

$\text{MgSO}_4$ , органічний розчинник розпарювали насухо, одержуючи вказану в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,20/s (1H), 8,54/d (1H), 8,04/d (1H), 7,96/dd (1H); аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{r}}=4,32$ хв (Град 1).

Приклад 1d

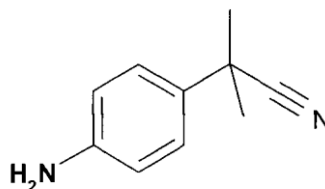
2-Метил-2-(4-нітро-феніл)-пропіонітрил



До 15г (92,5ммоль) (4-нітро-феніл)-ацетонітрилу (Fluka, Buchs, Швейцарія), 1,64г (5,09ммоль) броміду тетрабутиламонію (Fluka, Buchs, Швейцарія) і 43,3г (305ммоль) йодметану в 125мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 10г (250ммоль)  $\text{NaOH}$  в 125мл води. Реакційну суміш перемішували протягом 20 год. при кт. Після цього органічний шар відокремлювали, висушували над  $\text{MgSO}_4$ , і розпарювали насухо. Залишок розчиняли в простому диетиловому ефірі і обробляли чорним вугіллям протягом 30хв, фільтрували через целіт і розпарювали у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. Аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{r}}=3,60$ хв (Град 1).

Приклад 1e

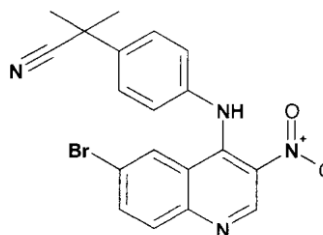
(2-(4-Аміно-феніл)-2-метил-пропіонітрил



16г (84,1ммоль) 2-метил-2-(4-нітро-феніл)-пропіонітрилу (Приклад 1d) і 4,16г нікелю Ренею витримували в 160мл ТГФ-МеОН (1:1) під тиском  $\text{H}_2$  1,1 бари протягом 12 год. при кт. Після завершення реакції, каталізатор відфільтрували і фільтрат розпарювали насухо. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан- $\text{EtOAc}$  від 3:1 до 1:2), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла. ЕС-МС: 161 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{r}}=2,13$ хв (Град 1).

Приклад 1f

2-[4-(6-Бром-3-нітро-хінолін-4-іламіно)-феніл]-2-метил-пропіонітрил



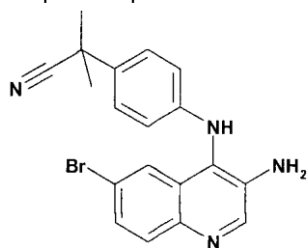
18г (62,6ммоль) нітро-хіноліну (Приклад 1c) і



11г (68,9ммоль) (2-(4-аміно-феніл)-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1е) розчиняли в 350мл оцтової кислоти і перемішували протягом 2 год. Після цього додавали воду і жовтий осад відфільтрували та промивали  $H_2O$ . Тверду речовину розчиняли в EtOAc-ТГФ (1:1), промивали насич. водним  $NaHCO_3$  і висушували над  $MgSO_4$ . Органічну фазу розпарювали насухо, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ЕС-МС: 411, 413 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Br зразок; аналітична ВЕРХ:  $t_{rT}$  = 3,69хв (Град 1).

Приклад 1g

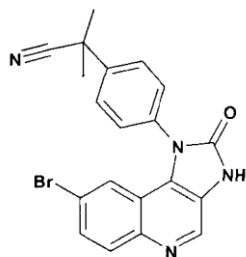
2-[4-(3-Аміно-6-бром-хінолін-4-іламіно)-феніл]-2-метил-пропіонітрил



24г (58,4ммоль) 2-[4-(6-бром-3-нітро-хінолін-4-іламіно)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1е) витримували в 300мл MeOH-ТГФ (1:1) під тиском  $H_2$  1,1 бари в присутності 8,35г нікелю Ренея протягом 1 год. Після завершення реакції, каталізатор відфільтрували і фільтрат розпарювали насухо, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої піни. ЕС-МС: 381, 383 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Br зразок; аналітична ВЕРХ:  $t_{rT}$  = 3,21хв (Град 1).

Приклад 1h

2-[4-(8-Бром-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил

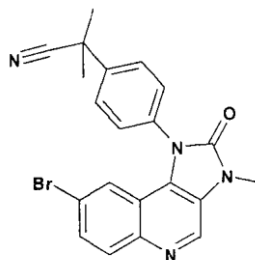


Розчин 5г (13,1ммоль) 2-[4-(3-аміно-6-бром-хінолін-4-іламіно)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1g) і 1,59г (15,7ммоль) триетиламіну в 120мл  $CH_2Cl_2$  додавали протягом 40хв до розчину 2,85г (14,4ммоль) трихлорметилхлорформіату (Fluka, Buchs, Швейцарія) в 80мл  $CH_2Cl_2$  при 0°C на крижаній бані. Реакційну суміш перемішували протягом 20хв при цій температурі, після цього гартували насиченим водним  $NaHCO_3$ , перемішували протягом 5хв і екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар висушували над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і розпарювали у вакуумі, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. ЕС-МС: 407, 409 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Br зразок; аналітична ВЕРХ:  $t_{rT}$  = 3,05хв (Град 1).

Приклад 1i

2-[4-(8-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-

імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил



До розчину 3,45г (8,47ммоль) 2-[4-(8-бром-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1h), 1,8г (12,7ммоль) йодметану (Fluka, Buchs, Швейцарія) і 273мг (0,847ммоль) бромід тетрабутиламонію (Fluka, Buchs, Швейцарія) в 170мл  $CH_2Cl_2$  додавали розчин 508мг (12,7ммоль)  $NaOH$  (Fluka, Buchs, Швейцарія) в 85мл  $H_2O$ . Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів і додавали 900мг (6,35ммоль) йодметану і 254мг (6,35ммоль)  $NaOH$  в 5мл  $H_2O$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 дня при кт. Після цього, реакційну суміш гартували за допомогою  $H_2O$  і екстрагували  $CH_2Cl_2$  (2х). Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і розпарювали у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. ЕС-МС: 421, 423 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Br зразок; аналітична ВЕРХ:  $t_{rT}$  = 3,15хв (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 1) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 2-[4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1i), з придатною бороною кислотою:

Приклад 2: 3-піридинборонова кислота (Aldrich, Buchs, Швейцарія),

Приклад 3: 4-метокси-3-піридилборонова кислота (Frontier Scientific, Logan, США),

Приклад 4: пінеколовий ефір 3-метоксипіридин-5-боронової кислоти (Frontier Scientific, Logan, США)

Приклад 5: трет-бутиловий ефір 4-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (CB Research & Development, New Castle, США)

Приклад 6: 1-Метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-піперазин (Oakwood Products, West Columbia, США),

Приклад 7: 3-хінолінборонова кислота (Aldrich, Buchs, Швейцарія),

Приклад 8: 2-фторхінолін-3-боронова кислота (Lancaster, Morecambe, UK),

Приклад 9: 6-хінолінборонова кислота (Asychem, Durham, США),

Приклад 10: 5-хінолінборонова кислота (Asychem, Durham, США), і

Приклад 11: гідрохлорид 6-бензопіразинборонової кислоти (Asychem, Durham, США)

Таблиця 1

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
2	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-пропіонітрил	420	2,44 Град 1
3	2-{4-[8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метил-пропіонітрил	450,3	4,63 Град 2
4	2-{4-[8-(5-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метил-пропіонітрил	450,3	4,12 Град 2
5	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-(6-піперазин-1-іл-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил	504	2,45 Град 1
6	2-Метил-2-(4-{3-метил-8-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл)-пропіонітрил	518	2,51 Град 1
7	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-пропіонітрил	470	2,90 Град 1
8	2-{4-[8-(2-Фтор-хінолін-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл}-2-метил-пропіонітрил	488,4	4,82 Град 2
9	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-6-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-пропіонітрил	470	2,61 Град 1
10	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-5-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-пропіонітрил	470	2,53 Град 1
11	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хіноксалін-6-іл)-2,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил	471	3,04 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 2) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) з 2-(4-аміно-феніл)-2-етил-бутиронітрилом (Приклад 12а), і з придатною бороновою кислотою:

Таблиця 2

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
12	2-Етил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-бутиронітрил	448	2,69 Град 1
13	2-Етил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-бутиронітрил	498	3,13 Град 1

#### Приклад 12а

2-(4-Аміно-феніл)-2-етил-бутиронітрил

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1е, використовуючи йодетан (Fluka, Buchs, Швейцарія) у Прикладі 1д. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 189 (M+H)<sup>+</sup>, Вг зразок; аналітична

ВЕРХ: t<sub>ут</sub> = 2,50хв (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 3) готували за допомогою способу, аналогічного, описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-хіноліну (Приклад 1с) з 1-(4-аміно-2-фтор-феніл)-піролідін-2-оном (Приклад 14а), і з придатною бороновою кислотою:

Таблиця 3

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
14	1-[3-Фтор-4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-2-он	454	2,26 Град 1
15	1-[3-Фтор-4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	504	2,63 Град 1

#### Приклад 14а

1-(4-Аміно-2-фтор-феніл)-піролідін-2-он

650мг (2,9ммоль) 1-(2-фтор-4-нітро-феніл)-піролідін-2-ону (Приклад 14б) і 65мг Pd/C 10% витримували в 15мл MeOH/ТГФ (1:1) під тиском H<sub>2</sub> 1,1 бар протягом 2 год. при кт. Після завершення реакції, каталізатор відфільтрували і фільтрат розпарювали у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ЕС-МС: 195 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:

t<sub>ут</sub> = 1,91 хвилини (Град 1).

#### Приклад 14б

1-(2-Фтор-4-нітро-феніл)-піролідін-2-он

До 468мг (5,5ммоль) 2-піролідону (Fluka, Buchs, Швейцарія) в 10мл ДМФА при 0°C додавали 240мг (5,5ммоль) 55% NaH у маслі. Реакційну суміш перемішували протягом 30хв при 0°C і протягом 30хв при кт. Після цього додавали 795мг (5ммоль) 3,4-дифторнітробензолу (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і реакційну суміш перемішували протя-

гом 1 год. при кт. Реакційну суміш гартували за допомогою 1М водної HCl і екстрагували EtOAc (2х). Органічні шари промивали водним насич. NaHCO<sub>3</sub> і соляним розчином (3х), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан-EtOAc від 5:1 до 1:3), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої ре-

човини. ЕС-МС: 225 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,99 хвилин (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 4) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-хіноліну (Приклад 1с) з 1-(4-аміно-феніл)-піролідін-2-оном (Приклад 16а), і з придатною бороновою кислотою:

Таблиця 4

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>г</sub> [хв]
16	3-Метил-1-[4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	436	2,24 Град 1
17	3-Метил-1-[4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	486	2,61 Град 1

Приклад 16а

1-(4-Аміно-феніл)-піролідін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 14а, використовуючи у якості вихідної сполуки 1-(4-нітро-феніл)-піролідін-2-он (Acros, Basel, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 177 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,71

хвилин (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 5) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-хіноліну (Приклад 1с) з 2-фтор-N1,N1-біс-(2-метокси-етил)-бензол-1,4-діаміном (Приклад 18а), і з придатною бороновою кислотою:

Таблиця 5

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>г</sub> [хв]
18	1-[4-[Біс-(2-метокси-етил)-аміно]-3-фтор-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	502	2,53 Град 1
19	1-[4-[Біс-(2-метокси-етил)-аміно]-3-фтор-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	552	2,96 Град 1

Приклад 18а

2-Фтор-N1,N1-біс-(2-метокси-етил)-бензол-1,4-діамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 14а, використовуючи у якості вихідної сполуки (2-фтор-4-нітро-феніл)-біс-(2-метокси-етил)-амін (Приклад 18б). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 243 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 1,98 хвилин (Град 1).

Приклад 18б

(2-Фтор-4-нітро-феніл)-біс-(2-метокси-етил)-амін

1,13г (7,1ммоль) 3,4-дифторнітробензолу (Aldrich, Buchs, Швейцарія), 1,04г (7,81ммоль) біс(2-метоксиетил)аміну (Fluka, Buchs, Швейцарія) і 1,96г (14,2ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 7мл ДМСО перемішу-

вали протягом 1,5 год. при кт і потім нагрівали до 80°C протягом 4 год. Реакційну суміш гартували за допомогою H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc (2х). Органічні шари промивали соляним розчином (3х), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан-EtOAc від 6:1 до 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла. ЕС-МС: 273 (M+H)<sup>+</sup>.

Наступні сполуки (Таблиця 6) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-хіноліну (Приклад 1с) з N,N-біс-(2-метокси-етил)-бензол-1,4-діаміном (Приклад 20а), і з придатною бороновою кислотою:

Таблиця 6

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>г</sub> [хв]
20	1-[4-[Біс-(2-метокси-етил)-аміно]-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	484	2,50 Град 1
21	1-[4-[Біс-(2-метокси-етил)-аміно]-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	534	2,93 Град 1

Приклад 20а

N,N-Біс-(2-метокси-етил)-бензол-1,4-діамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в

прикладі 18b, використовуючи у якості вихідної сполуки 4-фторнітробензол (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 225 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>ут</sub>= 1,94 хвилин (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 7) готували за до-

помогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітрохіноліну (Приклад 1с) з 2-нафтиламином (Aldrich, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 7

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (М+Н) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
22	3-Метил-1-нафталін-2-іл-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	403	2,53 Град 1
23	3-Метил-1-нафталін-2-іл-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-2-он	453	3,02 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 8) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) з 2-хлораніліном (Fluka, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 8

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (М+Н) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
24	1-(2-Хлор-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	387	2,32 Град 1
25	1-(2-Хлор-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	437	2,83 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 9) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) з 2-толуїдином (Fluka, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 9

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (М+Н) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
26	3-Метил-8-піридин-3-іл-1-о-толil-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	367	2,27 Град 1
27	3-Метил-8-хінолін-3-іл-1-о-толil-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	417	2,79 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 10) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) з 2-етиланіліном (Aldrich, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 10

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (М+Н) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
28	1-(2-Етил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	381	2,40 Град 1
29	1-(2-Етил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	431	2,93 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 11) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) з 2-трифторметиланіліном (Fluka, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 11

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
30	3-Метил-8-піридин-3-іл-1-(2-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	421	2,43 Град 1
31	3-Метил-8-хінолін-3-іл-1-(2-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	471	2,91 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 12) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) з 4-фтор-2-метиланіліном (Aldrich, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 11

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
32	1-(4-Фтор-2-метил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	385	2,30 Град 1
33	1-(4-Фтор-2-метил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	435	2,85 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 13) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) з 2-хлор-4-фтораніліном (Aldrich, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 13

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
34	1-(2-Хлор-4-фтор-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	405	2,37 Град 1
35	1-(2-Хлор-4-фтор-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	455	2,89 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 14) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) с 3-хлораніліном (Fluka, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 14

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
36	1-(3-Хлор-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	387	2,37 Град 1
37	1-(3-Хлор-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	437	2,89 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 15) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-

хіноліну (Приклад 1с) с 3-трифторметиланіліном (Fluka, Buchs, Швейцарія), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 15

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
38	3-Метил-8-піридин-3-іл-1-(3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	421	2,53 Град 1
39	3-Метил-8-хінолін-3-іл-1-(3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	471	3,02 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 16) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в при-

кладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-хіноліну (Приклад 1с) з 4-метоксиметиланіліном

(Приклад 38а), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 16

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>yt</sub> [хв]
40	1-(4-Метоксиметил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	2,28	397 Град 1
41	1-(4-Метоксиметил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	2,75	447 Град 1

Приклад 40а

4-Метоксиметиланілін

Зазначена в заголовку сполука відома з літератури (описана в Journal of Chemical Society. Perkin Trans I, 2001, с. 955). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 138 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yt</sub>= 1,76хв (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 17) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітрохіноліну (Приклад 1с) з 2-хлор-4-(2-метокси-етил)-феніламіном (Приклад 42а), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 17

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>yt</sub> [хв]
42	1-[2-Хлор-4-(2-метокси-етил)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	2,53	445 Град 1
43	1-[2-Хлор-4-(2-метокси-етил)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	2,99	495 Град 1

Приклад 42а

2-Хлор-4-(2-метокси-етил)-феніламін

2г (13,2ммоль) 4-(2-метокси-етил)-феніламіну (Приклад 42b) і 1,85г (13,9ммоль) N-хлорсукциніміду (Aldrich, Buchs, Швейцарія) в 26мл ізопропанолу перемішували при кт протягом 30хв. Реакційну суміш розпарювали насухо і залишок ресуспендували в EtOAc. Органічні шари промивали насич. водним NaHCO<sub>3</sub> (2х), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан-EtOAc від 5:1 до 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла. ЕС-МС: 186 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yt</sub>= 2,42 хвилини

(Град 1).

Приклад 42b

4-(метокси-етил)-феніламін

Зазначена в заголовку сполука відома з літератури (описана в Synthetic communications, 1985, 15, с. 1131). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 152 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yt</sub>= 1,84хв (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 18) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітрохіноліну (Приклад 1с) з 4-(2-метокси-етил)-феніламіном (Приклад 42b), і з придатною бороною кислотою:

Таблиця 18

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>yt</sub> [хв]
44	1-[4-(2-Метокси-етил)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	2,37	411 Град 1
45	1-[4-(2-Метокси-етил)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он	2,83	461 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 19) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 2-[4-(8-бром-3-метил-2-

оксо-5-окси-2,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил (Приклад 46а) з придатною бороною кислотою:

Таблиця 19

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
46	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-5-окси-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил	436	2,57 Град 1
47	2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-5-окси-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил	486	3,11 Град 1

## Приклад 46а

2-[4-(8-Бром-3-метил-2-оксо-5-окси-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил

880мг (2,09ммоль) 2-[4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1i) і 696мг (2,3ммоль) м-хлорпербензойної кислоти (Aldrich, Buchs, Швейцарія) в 40мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемішували при кт протягом 2 год. Реакційну суміш гартували за допомогою 10% водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2х). Органічні шари промивали 10% водним Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і соляним розчином, висушували над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок розтирали в порошок у гарячому EtOAc, потім охолоджували до -18°C і фільтрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ЕС-МС: 437, 439 (M+H)<sup>+</sup>, Вг зразок; аналітична ВЕРХ: t<sub>ут</sub>= 3,45хв (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 20) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 6-бром-4-хлор-7-фтор-3-нітро-хінолін (Приклад 48а), і необхідну боронову кислоту:

Таблиця 20

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>ут</sub> [хв]
48	2-[4-(7-Фтор-3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил	438	2,54 Град 1
49	2-[4-(7-Фтор-3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил	488	3,03 Град 1

## Приклад 48а

6-бром-4-хлор-7-фтор-3-нітро-хінолін

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1с, використовуючи у якості вихідної речовини 2-аміно-5-бром-4-фтор-бензойну кислоту (ЕС-МС: 232, 234 М-Н, Вг зразок; синтез описаний в Macromolecules, 1997, 30, с. 1964). Зазначена у заголовку сполука: аналітична ВЕРХ: t<sub>ут</sub>= 4,07хв (Град 1).

## Приклад 50

N-Метил-N-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-метансульфонамід

62мг (0,128ммоль) трет-бутилового ефіру метил-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти (Приклад 50а) обробляли з 2,5мл 1М HCl у діоксані при кт протягом 1 год., і потім розчин розпарювали насухо. Залишок ресуспендували в 2мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> разом з 414мкл (5,13ммоль) піридину і 66мг (0,579ммоль) мезилхлориду (Fluka, Buchs, Швейцарія). Розчин перемішували при кт протягом 17,5 год., потім додавали 15мг (0,129ммоль) мезилхлориду і реакційну суміш перемішували при кт протягом 5,5 год. Реакцію гартували насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2х). Органічні шари промивали соляним розчином, висушували над

вали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. ЕС-МС: 460 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>ут</sub>= 2,25хв (Град 1).

## Приклад 50а

трет-Бутиловий ефір метил-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо [4,5-с] хінолін-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, шляхом взаємодії 6-бром-4-хлор-3-нітро-хіноліну (Приклад 1с) з трет-бутиловим ефіром (4-аміно-феніл)-карбамінової кислоти (Fluka, Buchs, Швейцарія) і використовуючи 3-пуриноборонову кислоту (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 482 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>ут</sub>= 2,77хв (Град 1).

## Приклад 51

трет-Бутиловий ефір метил-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 50, використовуючи 3-хінолінборонову кислоту (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 510 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>ут</sub>= 2,65хв (Град 1).

Наступні сполуки (Таблиця 21) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 50, використовуючи етансульфонілхлорид

(Fluka, Buchs, Швейцарія) і з придатною бороною кислотою.

Таблиця 21

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>yr</sub> [хв]
52	метил-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-амід етансульфонової кислоти	438	2,54 Град 1
53	метил-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-амід етансульфонової кислоти	488	3,03 Град 1

Наступні сполуки (Таблиця 22) готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 50, використовуючи трет-Бутиловий ефір етил-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти (ЕС-МС: 496 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>=

2,88хв (Град 1)) або трет-Бутиловий ефір етил-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти (ЕС-МС: 546 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>= 3,29хв (Град 1)), відповідно.

Таблиця 22

Приклад	Назва сполуки	ЕС-МС (M+H) <sup>+</sup>	t <sub>yr</sub> [хв]
54	N-Етил-N-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-метансульфонамід	474	2,33 Град 1
55	N-Етил-N-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-метансульфонамід	524	2,72 Град 1

#### Приклад 56

2-[4-(3-Етил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1 шляхом взаємодії 2-[4-(8-бром-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1h) з йодетаном (Fluka, Buchs, Швейцарія) і, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. ЕС-МС: 434 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>= 2,55хв (Град 1).

#### Приклад 57

1-[3-Фтор-4-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 3-фтор-4-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-феніламін (Приклад 57a) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 583,5 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>= 4,12 хвилин (Град 2).

#### Приклад 57a

3-Фтор-4-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 14a, використовуючи 1-(2-фтор-4-нітро-феніл)-4-метансульфоніл-піперазин (Приклад 57b). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 274,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>= 3,50 хвилин (Град 2).

#### Приклад 57b

1-(2-Фтор-4-нітро-феніл)-4-метансульфоніл-піперазин

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 18b, використовуючи 1-метансульфоніл-піперазин (ChemBridge Corporation, San Diego, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 304,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>= 4,94 хвилин (Град 2).

#### Приклад 58

1-[3-Фтор-4-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку готували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 57, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 533,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>= 3,75 хвилин (Град 2).

#### Приклад 59

1-(3-Фтор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-фтор-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 59a) і 3-хінолінборонову кислоту. Видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою 4 н. HCl у діоксані відповідно до протоколів, відомих у даній галузі (The peptides, том 3; ред. Edhard Gross and Johannes Meienhofer, Academic Press, New York). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 505,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>yr</sub>= 3,63 хвилин (Град 2).

#### Приклад 59a

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 14a, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(2-фтор-4-нітро-феніл)-



піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 59b). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 296,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 4,18$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 59b

трет-Бутиловий ефір 4-(2-фтор-4-нітро-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 18b, використовуючи трет-Бутиловий ефір піперазин-1-карбонової кислоти (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і шляхом здійснення реакції при кімнатній температурі. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 326,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 5,84$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 60

1-(3-Фтор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 59, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 455,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,39$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 61

3-Метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніламін (Acros, Morris Plains, New Jersey, США) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 501,5 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,78$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 62

3-Метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 61, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 451,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,49$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 63

1-[2-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с] хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи (6-бром-3-нітро-хінолін-4-іл)-[2-хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амін (Приклад 63a) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 535,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,93$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 63a

(6-Бром-3-нітро-хінолін-4-іл)-[2-хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амін

5мл N-метилпіперазин додавали до розчину 600мг (1,5ммоль) (6-бром-3-нітро-хінолін-4-іл)-[2-хлор-4-фтор-феніл]-аміну (Приклад 63b) в 2мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 1 год. у мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer, Personal Chemistry). Після цього розчин концентрували насухо і неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної MPLC. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 476,3, 478,3, 480,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 4,28$  хвилин

(Град 2).

#### Приклад 63b

(6-Бром-3-нітро-хінолін-4-іл)-(2-хлор-4-фтор-феніл)-амін

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1f, використовуючи 2-хлор-4-фтор-феніламін (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 396,1, 398,1, 400,1 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 5,69$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 64

1-[2-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 63, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 485,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,58$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 65

1-[3-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 3-хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніламін (Приклад 65a) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 536,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,78$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 65a

3-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніламін  
298мг (0,92ммоль) трет-бутилового ефіру [3-хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти (Приклад 65b) розчиняли в 5мл 4 н. HCl у діоксані. Розчин перемішували протягом 4 год. при 50°C, і після цього додавали воду і значення рН доводили до 8 за допомогою NaHCO<sub>3</sub>. Суспензію екстрагували n-бутанолом. Органічну фазу промивали водою, висушували над MgSO<sub>4</sub> і розпарювали насухо, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 226,2 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,09$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 65b

трет-Бутиловий ефір [3-хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти

583мг (2ммоль) трет-бутилового ефіру [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти (Приклад 65c) розчиняли в 10мл ізопропанолу і додавали 286мг (2,1ммоль) N-хлорсукциніміду. Розчин перемішували протягом 1 год. при кт і додавали 100мл води. Суспензію екстрагували EtOAc і органічну фазу промивали водою, висушували над MgSO<sub>4</sub> і розпарювали насухо. Залишок очищали за допомогою ЖХСД, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 326,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 4,43$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 65c

трет-Бутиловий ефір [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-карбамінової кислоти

478мг (2,5ммоль) 4-(4-метилпіперазино)аніліну (Acros, New Jersey, США) розчиняли в 10мл ТГФ і 0,67мл (3ммоль) Woc<sub>2</sub>O і додавали 0,49мл (3,5 мл) триетиламіну. Після перемішування протягом 16

год. при кт, розчин розпарювали насуху і залишок розчиняли в 100мл EtOAc. Суспензію промивали водою, висушували над  $MgSO_4$  і розпарювали насуху, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 292,2 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 4,15 хвилин (Град 2).

#### Приклад 66

1-[3-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 65, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 485,4 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,53 хвилин (Град 2).

#### Приклад 67

1-(4-Імідазол-1-іл-2-метил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-імідазол-1-іл-2-метил-феніламін (Приклад 68а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 483,4 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,78 хвилин (Град 2).

#### Приклад 67а

4-Імідазол-1-іл-2-метил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 18а/б, використовуючи 5-фтор-2-нітротолуол (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і 1Н-піразол (Fluka, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 174,2 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,20 хвилин (Град 2).

#### Приклад 68

1-(4-Імідазол-1-іл-2-метил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 67, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 433,3 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,46 хвилин (Град 2).

#### Приклад 69

3-Метил-1-(4-піразол-1-іл-феніл)-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-піразол-1-іл-феніламін (Приклад 69а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 469,4 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 4,18 хвилин (Град 2).

#### Приклад 69а

4-Піразол-1-іл-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 18а/б, використовуючи 1-фтор-4-нітро-бензол (Fluka, Buchs, Швейцарія) і 1Н-піразол (Fluka, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 160,2 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,61 хвилин (Град 2).

#### Приклад 70

3-Метил-1-(4-піразол-1-іл-феніл)-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 69, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 419,3 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:

$t_{гт}$  = 3,80 хвилин (Град 2).

#### Приклад 71

3-Метил-8-хінолін-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніламін (Приклад 71а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 470,3 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,99 хвилин (Град 2).

#### Приклад 71а

4-[1,2,4]-тріазол-1-іл-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 18а/б, використовуючи 1-фтор-4-нітро-бензол (Fluka, Buchs, Швейцарія) і 1,2,4-тріазол (Fluka, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 161,2 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,29 хвилин (Град 2).

#### Приклад 72

3-Метил-8-піридин-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 71, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 420,3 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,68 хвилин (Град 2).

#### Приклад 73

3-Метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніламін (Приклад 73а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 569,5 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 4,08 хвилин (Град 2).

#### Приклад 73а

4-(4-Метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 18а/б, використовуючи 2-фтор-5-нітробензотрифторид (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і N-метилпірезарін. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 260,2 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,59 хвилин (Град 2).

#### Приклад 74

3-Метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 73, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 519,4 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{гт}$  = 3,78 хвилин (Град 2).

#### Приклад 75

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-хлор-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 75а) і 3-хінолінборонову кислоту і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-

МС: 521,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,68$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 75а

трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-хлор-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1е, використовуючи трет-Бутиловий ефір 2-хлор-4-(4-нітро-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 75b) у якості вихідної речовини. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 312,2, 314,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 4,58$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 75b

трет-Бутиловий ефір 2-хлор-4-(4-нітро-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

До розчину 1,25г (4ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(4-нітро-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 75с) в 10мл ізопропанолу додавали 0,72г (4,2ммоль) N-хлорсукциніміду. Розчин перемішували протягом 6 год. при 50°C. Після цього розчин розпарювали насухо і залишок розчиняли в 100мл EtOAc. Розчин екстрагували водою, висушували над MgSO<sub>4</sub> і розпарювали насухо, одержуючи вказану в заголовку сполуку: ЕС-МС: 342,2, 344,2 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 5,70$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 75с

трет-Бутиловий ефір 4-(4-нітро-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

До розчину 0,45 мол (4ммоль) 4-фторнітробензолу (Aldrich, Buchs, Швейцарія) в 10мл ДМСО додавали 1,12г (6ммоль) трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і 1,1г (8ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Суспензію перемішували протягом 1 год. при 100°C. Після цього додавали 100мл AcOEt і суспензію екстрагували водою. Органічний розчин висушували над MgSO<sub>4</sub> і розпарювали насухо, одержуючи вказану в заголовку сполуку: ЕС-МС: 307,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 5,72$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 76

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 471,3 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,42$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 77

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 501,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,76$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 78

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75, використовуючи 3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-

піридин (Frontier Scientific, Logan, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 501,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,55$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 79

8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 73, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 549,2 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,89$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 80

8-(5-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 73, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 549,2 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,67$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 81

1-[2-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 63, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 515,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,73$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 82

1-[2-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 63, використовуючи 3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 515,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,58$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 83

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-хіноксалін-6-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75, використовуючи бензопіразин-5-боронову кислоту HCl (Asymchem, Durham, NC, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 522,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,70$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 84

3-Метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-трифторметил-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 84а). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 555,0 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,86$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 84а

трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-трифторметил-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1е, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-нітро-2-трифторметил-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 84b) у якості вихідної речовини. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 346,2 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,95 хвилин (Град 2).

#### Приклад 84b

трет-Бутиловий ефір 4-(4-нітро-2-трифторметил-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75с, використовуючи 1-фтор-4-нітро-2-трифторметил-бензол у якості вихідної речовини. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 375,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 85

3-Метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 505,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,61 хвилин (Град 2).

#### Приклад 86

8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 535,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,93 хвилин (Град 2).

#### Приклад 87

8-(5-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 535,4 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,71 хвилин (Град 2).

#### Приклад 88

3-Метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-хіноксалін-6-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи бензопіразин-5-боронову кислоту HCl. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 556,0 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,92 хвилин (Град 2).

#### Приклад 89

1-[3-Хлор-4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-хлор-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 89a) і 3-піридинборонову кислоту і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-

МС: 499 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,24 хвилин (Град 1).

#### Приклад 89a

трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-хлор-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1е, використовуючи у якості вихідної сполуки трет-Бутиловий ефір 4-(2-хлор-4-нітро-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 89b). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 340 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,35 хвилин (Град 1).

#### Приклад 89b

трет-Бутиловий ефір 4-(2-Хлор-4-нітро-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти

983мг (3,64ммоль) 1-(2-хлор-4-нітро-феніл)-3,5-цис-диметил-піперазину (Приклад 89с), 1,59г (7,29ммоль) Вос-ангідриду (Fluka, Buchs, Швейцарія) в 5мл ТГФ і 5,47мл (5,47ммоль) 1М водного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> перемішували при кт протягом 72 год. Реакційну суміш гартували за допомогою соляного розчину і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2х). Об'єднані органічні шари промивали 1М водної HCl, соляним розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH від 1:0 до 39:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді рожевуватої твердої речовини. ЕС-МС: 370 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,73 хвилин (Град 1).

#### Приклад 89с

1-(2-Хлор-4-нітро-феніл)-3,5-цис-диметил-піперазин

1,0г (5,21ммоль) 3,4-дихлорнітробензолу (Fluka, Buchs, Швейцарія), 624мг (5,47ммоль) цис-2,6-диметилпіперазину (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і 580мг (5,73ммоль) триетиламіну в 20мл EtOH нагрівали в мікрохвильовій печі при 170°C протягом 6 год. і 180°C протягом 2 год. Реакційну суміш розпарювали насухо і потім ресуспендували в EtOAc. Органічні шари екстрагували 1М водним HCl (5х) і об'єднані водні шари підлучували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х), промивали соляним розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали насухо, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ЕС-МС: 270 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,72 хвилин (Град 1).

#### Приклад 90

1-[3-Хлор-4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 89, використовуючи 3-хінолінборонову кислоту і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 549 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,60 хвилин (Град 1).

#### Приклад 91

1-[3-Хлор-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 3-хлор-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніламін (Zerenex, Greater Manchester, UK) і 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 499 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,24 хвилин (Град 1).

#### Приклад 92

1-[3-Хлор-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 3-хлор-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніламін (Zerenex, Greater Manchester, UK) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 549 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,58 хвилин (Град 1).

#### Приклад 93

1-[3-Хлор-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 3-хлор-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніламін (Приклад 93а) і 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 513 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,32 хвилин (Град 1).

#### Приклад 93а

3-Хлор-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1е, використовуючи 1-(2-Хлор-4-нітро-феніл)-4-ізопропіл-піперазин (Приклад 93b). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 254 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 1,80 хвилин (Град 1).

#### Приклад 93b

1-(2-Хлор-4-нітро-феніл)-4-ізопропіл-піперазин

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 89с, використовуючи N-ізопропілпіперазин (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 284 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,76 хвилин (Град 1).

#### Приклад 94

1-[3-Хлор-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 3-хлор-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніламін (Приклад 93а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 563 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,68 хвилин (Град 1).

#### Приклад 95

1-[4-(цис-3,5-Диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір

4-(4-аміно-2-трифторметил-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 95а) і 3-піридинборонову кислоту і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 533 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,37 хвилин (Град 1).

#### Приклад 95а

трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-трифторметил-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1е, використовуючи у якості вихідної сполуки трет-Бутиловий ефір 4-(4-нітро-2-трифторметил-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 95b). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 374 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,79 хвилин (Град 1).

#### Приклад 95b

трет-Бутиловий ефір цис-2,6-диметил-4-(4-нітро-2-трифторметил-феніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 89b, використовуючи у якості вихідної сполуки цис-3,5-Диметил-1-(4-нітро-2-трифторметил-феніл)-піперазин (Приклад 89с). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 404 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,76 хвилин (Град 1).

#### Приклад 95с

цис-3,5-Диметил-1-(4-нітро-2-трифторметил-феніл)-піперазин диметилпіперазин

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 18b, використовуючи у якості вихідної сполуки цис-2,6-диметилпіперазин (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і 2-фтор-5-нітробензотрифторид (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 304 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,89 хвилин (Град 1).

#### Приклад 96

1-[4-(цис-3,5-Диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-трифторметил-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 95а) і 3-хінолінборонову кислоту і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 583 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,71 хвилин (Град 1).

#### Приклад 97

1-[4-(4-Етил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 4-(4-етил-піперазин-1-

іл)-3-трифторметил-феніламін (Приклад 97а) і 3-піридинборонову кислоту. (Приклад 97а) і 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 533 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,38 хвилин (Град 1).

Приклад 97а

4-(4-Етил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 95а/с, використовуючи N-етилпіперазин (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 274 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,01 хвилин (Град 1).

Приклад 98

1-[4-(4-Етил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл амін (Приклад 97а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 583 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,73 хвилин (Град 1).

Приклад 99

1-[4-(4-Етил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніламін (Приклад 99а) і 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 547 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,45 хвилин (Град 1).

Приклад 99а

4-(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 95а/с, використовуючи N-ізопропілпіперазин (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 288 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,17 хвилин (Град 1).

Приклад 100

1-[4-(4-Етил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніламін (Приклад 99а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 597 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,82 хвилин (Град 1).

Приклад 101

3-Метил-8-(6-піперазин-1-іл-піридин-3-іл)-1-(3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 2-трифторметиланілін (Fluka, Buchs, Швейцарія) і трет-Бутиловий ефір 4-

[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (CB Research & Development, New Castle, США) і виділення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 505 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,47 хвилин (Град 1).

Приклад 102

8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 2-трифторметиланілін (Fluka, Buchs, Швейцарія) і 2-метокси-5-піридинборонову кислоту (Lancaster, Morescombe, UK). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 451 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,28 хвилин (Град 1).

Приклад 103

8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 2-трифторметиланілін (Fluka, Buchs, Швейцарія) і гідрохлорид 6-бензопіразинборонової кислоти (Asychem, Durham, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 472 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,15 хвилин (Град 1).

Приклад 104

1-(3-Хлор-4-імідазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 3-хлор-4-імідазол-1-іл-феніламін (Приклад 104а) і 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 453 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,09 хвилин (Град 1).

Приклад 104а

3-Хлор-4-імідазол-1-іл-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1е, використовуючи у якості вихідної сполуки 1-(2-хлор-4-нітро-феніл)-1Н-імідазол (Приклад 104b). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 194 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 1,84 хвилин (Град 1).

Приклад 104b

1-(2-Хлор-4-нітро-феніл)-1Н-імідазол

1,0г (5,21ммоль) 3,4-дихлорнітробензолу (Fluka, Buchs, Швейцарія), 532мг (7,81ммоль) імідазолу (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і 1,35г (10,4ммоль) основи Х'юніга в 4мл ДМА нагрівали в мікрохвильовій печі при 180°C протягом 1 год. 40хв. Реакційну суміш гартували насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували EtOAc (2х). Органічні шари промивали насич. водним NaHCO<sub>3</sub> (3х), соляним розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH від 1:0 до 93:7), одержуючи вказану в заго-

ловку сполуку у вигляді масла. ЕС-МС: 224 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 2,11$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 105

1-(3-Хлор-4-імідазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 3-хлор-4-імідазол-1-іл-феніламін (Приклад 104а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 503 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 2,44$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 106

2-Метил-2-[4-(3-метил-8-хінолін-3-іл-2-тіоксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил

100мг (0,213ммоль) 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу (Приклад 7) і 95мг (0,234ммоль) реагенту Лавесона (Fluka, Buchs, Швейцарія) в 1мл діоксану нагрівали при 100°C протягом 96 год. Реакційну суміш гартували насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2х). Органічні шари промивали насич. водним  $\text{NaHCO}_3$ , висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ЕС-МС: 486 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,29$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 107

2-Метил-2-[4-(3-метил-8-(2-метил-піридин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 2-метил-4-піридилборонову кислоту (Asymchem, Durham, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 434 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 2,44$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 108

5-[1-[4-(Ціано-диметил-метил)-феніл]-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 2-ціано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (Frontier Scientific, Logan, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 445,5 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 4,42$  хвилин (Град 2).

#### Приклад 109

2-[4-(4-Аміно-3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил

110мг (0,182ммоль) 2-{4-[4-(4-метокси-бензиламіно)-3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 109а) в 1,1мл ТФК перемішували при кт протягом 24 год. і потім при 35°C протягом 5 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ЕС-МС: 485 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична

ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 2,86$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 109а

2-{4-[4-(4-Метокси-бензиламіно)-3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил

100мг (0,198ммоль) 2-[4-(4-хлор-3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 109b), 27мг (0,278ммоль) трет-бутаноліату натрію, 11мг (0,02ммоль) SK-CC01-A каталізатора і 33мг (0,238ммоль) 4-метоксибензиламіну в 0,4мл дегазованих толуолі в атмосфері аргону нагрівали при 100°C протягом 22 год. Реакційну суміш гартували насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2х). Органічні шари промивали насич. водним  $\text{NaHCO}_3$ , висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і розпарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді неочищеної коричневої твердої речовини. ЕС-МС: 605 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,29$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 109b

2-[4-(4-Хлор-3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил

1г (2,06ммоль) 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-5-окси-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу (Приклад 109с) і 948мг (6,18ммоль)  $\text{ROCl}_3$  в 25мл толуолу нагрівали при 100°C протягом 5 год. Додавали 948мг (6,18ммоль)  $\text{ROCl}_3$  і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 15,5 год. Реакційну суміш гартували насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2х). Органічні шари промивали насич. водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і розпарювали, одержуючи неочищену зазначену в заголовку сполуку. ЕС-МС: 504 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,56$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 109с

2-Метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-5-окси-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 2-[4-(8-бром-3-метил-2-оксо-5-окси-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил (Приклад 109d) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 486 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,14$  хвилин (Град 1).

#### Приклад 109d

2-[4-(8-Бром-3-метил-2-оксо-5-окси-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрил

2г (4,75ммоль) 2-[4-(8-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (Приклад 1i) і 1,58г (5,22ммоль) 3-хлорпербензойної кислоти в 90мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемішували при кт протягом 2 год. Реакційну суміш промивали 10% водним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і соляним розчином, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і розпарювали. Тверду речовину розтирали в порошок в етилацетаті, одержуючи неочищену зазначену в заголовку сполуку. ЕС-МС: 337, 339 (M+H)<sup>+</sup>, Вг зразок; аналітична ВЕРХ:  $t_{\text{г}} = 3,47$  хви-

лин (Град 1).

Приклад 110

1-[4-(3-Метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 1-(4-аміно-феніл)-циклопропанкарбонітрил (Приклад 110а) і 3-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 418 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,82 хвилин (Град 2).

Приклад 110а

1-(4-Аміно-феніл)-циклопропанкарбонітрил

750мг (4ммоль) 4-(1-ціано-циклопропіл)-бензойної кислоти (Приклад 110b) в 20мл трет-бутанолу перемішували в присутності 0,86мл (4ммоль) дифенілфосфорилазиду (DPPA, Fluka, Buchs, Швейцарія) і 0,59мл (4ммоль) триетиламіну при 95°C протягом 3 год. Додавали 0,43мл (2ммоль) DPPA і 0,29мл (2ммоль) триетиламіну і реакційну суміш перемішували при 95°C протягом 30хв. Реакційну суміш розпарювали насухо і потім ресуспендували в EtOAc і промивали H<sub>2</sub>O, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Тверду речовину відокремлювали за допомогою флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99:1). Очищену сполуку обробляли в 5мл 4М HCl у діоксані при кт протягом 2 год. Неочищений продукт, з якого знімали захист, очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98:2). Продукт розтирали в порошок в MeOH, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,68 хвилин (Град 2).

Приклад 110b

4-(1-Ціано-циклопропіл)-бензойна кислота

До 2г (12,4ммоль) 4-(ціанометил)бензойної кислоти (Ubichem, Eastleigh, UK) і 10,9мл (124ммоль) 1,2-диброметану (Fluka, Buchs, Швейцарія), охолодженому при 0°C на крижаній лазні додавали розчин 14,4г (62ммоль) хлориду бензилтриетиламонію в 50мл 8М водного NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кт і потім підкислювали при pH 1-2 за допомогою 6М водної HCl і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H<sub>2</sub>O (2х) і розпарювали насухо. Тверду речовину розтирали в порошок в MeOH, одержуючи неочищену зазначену в заголовку сполуку. ЕС-МС: 186 (М - Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,43 хвилин (Град 2).

Приклад 111

1-[4-(3-Метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 1-(4-аміно-феніл)-циклопропанкарбонітрил (Приклад 110а) і 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 468 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,14 хвилин (Град 2).

Приклад 112

1-[4-[8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-феніл]-циклопропанкарбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи 1-(4-аміно-феніл)-циклопропанкарбонітрил (Приклад 110а) і 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 448,5 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,42 хвилин (Град 2).

Приклад 113

1-[3-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 65, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 515 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,83 хвилин (Град 2).

Приклад 114

1-[3-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 65, використовуючи 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 515,5 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,60 хвилин (Град 2).

Приклад 115

1-[3-Хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хіноксалін-6-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 65, використовуючи гідрохлорид 6-бензопіразинборонової кислоти. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 536,6 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,80 хвилин (Град 2).

Приклад 116

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-8-(2-метокси-піримідин-5-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75, використовуючи 2-метокси-5-піримідинборонову кислоту (Frontier Scientific, Logan, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 502 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,40 хвилин (Град 1).

Приклад 117

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75, використовуючи 5-піримідинборонову кислоту (Frontier Scientific, Logan, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 472 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,26 хвилин (Град 1).

Приклад 118

1-(3-Хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-(2-метил-піридин-4-іл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 75, використовуючи 2-піколін-4-боронову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 485 (М+Н)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,14 хвилин (Град 1).

Приклад 119

1-[3-Хлор-4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-



феніл]-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 89, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 529 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,66 хвилин (Град 1).

#### Приклад 120

1-[3-Хлор-4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 89, використовуючи 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 529 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,40 хвилин (Град 1).

#### Приклад 121

1-[4-(цис-3,5-Диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-трифторметил-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 95а) і 2-метокси-5-піридинборонову кислоту і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 563 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,76 хвилин (Град 1).

#### Приклад 122

1-[4-(цис-3,5-Диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-2-трифторметил-феніл)-2,6-цис-диметил-піперазин-1-карбонової кислоти (Приклад 95а) і 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин і видалення трет-бутоксикарбоніл захисної групи здійснювали за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 59. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 563 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,50 хвилин (Град 1).

#### Приклад 123

8-(2-Метокси-піримідин-5-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 536,5 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,78 хвилин (Град 2).

#### Приклад 124

3-Метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 5-піримідинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 506 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,66 хвилин (Град 2).

#### Приклад 125

5[3-Метил-2-оксо-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 2-ціано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 530,6 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,89 хвилин (Град 2).

#### Приклад 126

3-Метил-8-(2-метил-піридин-4-іл)-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 2-метил-4-піридилборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 519 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,63 хвилин (Град 2).

#### Приклад 127

8-(3,4-Диметокси-феніл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с] хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 84, використовуючи 3,4-диметоксифенілборонову кислоту (Aldrich, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 564 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,68 хвилин (Град 1).

#### Приклад 128

3-Метил-8-піридин-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметилфеніламін (Приклад 128а). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 488 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,72 хвилин (Град 2).

#### Приклад 128а

4-[1,2,4]Тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 71а, використовуючи 1-фтор-4-нітро-2-трифторметил-бензол (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і 1,2,4-тріазол (Fluka, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 229 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,14 хвилин (Град 2).

#### Приклад 129

3-Метил-8-хінолін-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 538 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>=

4,03 хвилини (Град 2).

Приклад 130

8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 518 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,25 хвилини (Град 2).

Приклад 131

8-(5-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 518 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,85 хвилини (Град 2).

Приклад 132

5-[3-Метил-2-оксо-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-8-іл]-піридин-2-карбонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 2-ціано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 513,6 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,21 хвилини (Град 2).

Приклад 133

8-(6-Фіор-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 2-фтор-5-піридинборонову кислоту (Frontier Scientific, Logan, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 506 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,19 хвилини (Град 2).

Приклад 134

8-(2,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 2,6-диметокси-3-піридинборонову кислоту (Lancaster, Morecambe, UK). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 548,6 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,54 хвилини (Град 2).

Приклад 135

3-Метил-8-піримідин-5-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо [4,5-с] хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 5-піримідинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 489,6 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,93 хвилини (Град 2).

Приклад 136

8-(2-Метокси-піримідин-5-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 2-

метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 519 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,12 хвилини (Град 2).

Приклад 137

8-(2,4-Диметокси-піримідин-5-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 128, використовуючи 2,4-диметокси-5-піридинборонову кислоту (Frontier Scientific, Logan, США). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 549 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,19 хвилини (Град 2).

Приклад 138

3-Метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-піразол-1-іл-3-трифторметил-феніламін (Приклад 137а). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 487 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,92 хвилини (Град 2).

Приклад 138а

4-Піразол-1-іл-3-трифторметил-феніламін  
Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 71а, використовуючи 1-фтор-4-нітро-2-трифторметил-бензол (Aldrich, Buchs, Швейцарія) і піразол (Fluka, Buchs, Швейцарія). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 228 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,58 хвилини (Град 2).

Приклад 139

3-Метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 138, використовуючи 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 537 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,29 хвилини (Град 2).

Приклад 140

8-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 138, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 517 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,57 хвилини (Град 2).

Приклад 141

8-(5-Метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піразол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 138, використовуючи 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 517 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 4,07 хвилини (Град 2).

Приклад 142

1-(3-Хлор-4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи у якості вихідної спо-

луки 3-хлор-4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніламін (Приклад 142a). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 454 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,28 хвилин (Град 1).

#### Приклад 142a

3-Хлор-4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 104a/b, використовуючи у якості вихідної сполуки 1,2,4-тріазол. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 195 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,09 хвилин (Град 1).

#### Приклад 143

1-(3-Хлор-4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 142, використовуючи у якості вихідної сполуки 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 504 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,67 хвилин (Град 1).

#### Приклад 144

1-(4-Імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, використовуючи 4-піразол-1-іл-3-трифторметил-феніламін (Приклад 144a). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 487 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,54 хвилин (Град 2).

#### Приклад 144a

4-Імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 138a, використовуючи імідазол. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 228 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,73 хвилин (Град 2).

#### Приклад 145

1-(4-Імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 144, використовуючи 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 537 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,83 хвилин (Град 2).

#### Приклад 146

1-(4-Імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 144, використовуючи 2-метокси-5-піридинборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 517 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 3,90 хвилин (Град 2).

#### Приклад 147

1-(4-Імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 144, використовуючи 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 517 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>=

3,64 хвилин (Град 2).

#### Приклад 148

3-Метил-8-піридин-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи у якості вихідної сполуки 4-[1,2,4]тріазол-1-ілметил-феніламін (Приклад 148a). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 434 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,13 хвилин (Град 1).

#### Приклад 148a

4-[1,2,4]Тріазол-1-ілметил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1e, використовуючи у якості вихідної сполуки 1-(4-нітро-бензил)-1H-[1,2,4]тріазол (Приклад 148b). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 175 [M+H]<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= хвилин (Град 2).

#### Приклад 148b

1-(4-Нітро-бензил)-1H-[1,2,4]тріазол

1,0г (4,63ммоль) 4-нітробензилброміду (Fluka, Buchs, Швейцарія), 799мг (11,6ммоль) 1,2,4-тріазолу і 0,692мл (4,63ммоль) 1,5-діазабіцикло[5,4,0]-5-ундецену (Fluka, Buchs, Швейцарія) в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемішували при кт протягом 1,5 год. Реакційну суміш гартували насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Органічні шари промивали соляним розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розпарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH від 49:1 до 19:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. ЕС-МС: 205 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,54 хвилин (Град 1).

#### Приклад 149

3-Метил-8-хінолін-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 148, використовуючи 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 484 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,49 хвилин (Град 1).

#### Приклад 150

1-(4-Імідазол-1-ілметил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 1, використовуючи у якості вихідної сполуки 4-імідазол-1-ілметил-феніламін (Приклад 150a). Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 433 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 1,96 хвилин (Град 1).

#### Приклад 150a

4-Імідазол-1-ілметил-феніламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного описаному в прикладі 147a/b, використовуючи у якості вихідної сполуки імідазол. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 174 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= хвилин (Град 2).

#### Приклад 151

1-(4-Імідазол-1-ілметил-феніл)-3-метил-8-

хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 150, використовуючи 3-хінолінборонову кислоту. Зазначена в заголовку сполука: ЕС-МС: 483 (M+H)<sup>+</sup>; аналітична ВЕРХ: t<sub>г</sub>= 2,33 хвилин (Град 1).

#### Приклад 152

Наступні солі 4-толуолсульфонової кислоти одержували в стехіометричному співвідношенні 1:1 при здійсненні стандартних умов реакції, аналогічно або у відповідності зі способами, відомими в даній галузі:

152-1) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-4-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-2) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-3) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-4) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-6-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-5) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хіноксалін-6-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-6) сіль 2-етил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-бутиронітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-7) сіль 2-етил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-бутиронітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-8) сіль 1-[3-фтор-4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-9) сіль 1-[3-фтор-4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-10) сіль 3-метил-1-[4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-11) сіль 3-метил-1-[4-(2-оксо-піролідін-1-іл)-феніл]-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-12) сіль 1-[4-[біс-(2-метокси-етил)-аміно]-3-фтор-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-13) сіль 1-[4-[біс-(2-метокси-етил)-аміно]-3-фтор-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-14) сіль 1-[4-[біс-(2-метокси-етил)-аміно]-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою

кислотою;

152-15) сіль 1-[4-[біс-(2-метокси-етил)-аміно]-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-16) сіль 3-метил-1-нафталін-2-іл-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-17) сіль 3-метил-1-нафталін-2-іл-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-18) сіль 1-(2-хлор-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-19) сіль 1-(2-хлор-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-20) сіль 3-метил-8-піридин-3-іл-1-о-толіл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-21) сіль 3-метил-8-хінолін-3-іл-1-о-толіл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-22) сіль 1-(2-етил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-23) сіль 1-(2-етил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-24) сіль 3-метил-8-піридин-3-іл-1-(2-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-25) сіль 3-метил-8-хінолін-3-іл-1-(2-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-26) сіль 1-(4-фтор-2-метил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-27) сіль 1-(4-фтор-2-метил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-28) сіль 1-(2-хлор-4-фтор-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-29) сіль 1-(2-хлор-4-фтор-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-30) сіль 1-(3-хлор-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-31) сіль 1-(3-хлор-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-32) сіль 1-(4-метоксиметил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-33) сіль 1-[2-хлор-4-(2-метокси-етил)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-34) сіль 1-[4-(2-метокси-етил)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;

152-35) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-

с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-36) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-5-окси-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-37) сіль 2-[4-(7-фтор-3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-38) сіль 2-[4-(7-фтор-3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-39) сіль N-Метил-N-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-метансульфонамід з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-40) сіль метил-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-аміду з 4-толуолсульфоновою кислотою етансульфонової кислоти;  
 152-41) сіль метил-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-аміду з 4-толуолсульфоновою кислотою етансульфонової кислоти;  
 152-42) сіль N-етил-N-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-метансульфонамід з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-43) сіль N-етил-N-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-метансульфонамід з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-44) сіль 2-[4-(3-етил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-2-метил-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-45) сіль 1-[3-фтор-4-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-46) сіль 1-[3-фтор-4-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-47) сіль 1-[3-хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-48) сіль 1-[3-хлор-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-49) сіль 1-(4-імідазол-1-іл-2-метил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-50) сіль 3-метил-1-(4-піразол-1-іл-феніл)-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-51) сіль 1-(3-хлор-4-імідазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-52) сіль 1-(3-хлор-4-імідазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-

с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-53) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-8-хінолін-3-іл-2-тіоксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-54) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-8-(2-метил-піридин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-55) сіль 1-[4-(3-метил-2-оксо-8-піридин-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-56) сіль 1-[4-(3-метил-2-оксо-8-хінолін-3-іл-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-57) сіль 1-[4-(8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-циклопропанкарбонітрилу з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-58) сіль 1-(3-хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-59) сіль 8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-60) сіль 1-(3-хлор-4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-61) сіль 1-(3-хлор-4-[1,2,4]тріазол-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-62) сіль 1-(4-імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-63) сіль 1-(4-імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-64) сіль 1-(4-імідазол-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-65) сіль 3-метил-8-хінолін-3-іл-1-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою;  
 152-66) сіль 1-(4-імідазол-1-ілметил-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з 4-толуолсульфоновою кислотою.  
 Приклад 153  
 Наступні солі малеїнової кислоти одержували в стехіометричному співвідношенні 1:1 при здійсненні стандартних умов реакції, аналогічно або у відповідності зі способами, відомими в даній галузі.  
 153-1) сіль 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-(6-піперазин-1-іл-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)-феніл]-пропіонітрилу з малеїновою кислотою;

153-2) сіль 1-(3-фтор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-3) сіль 1-(3-фтор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-4) сіль 3-метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-5) сіль 3-метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-6) сіль 3-метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-7) сіль 3-метил-1-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-8) сіль 1-(3-хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-9) сіль 1-(3-хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-10) сіль 1-(3-хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-11) сіль 1-(3-хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-12) сіль 1-(3-хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-хіноксалін-6-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-13) сіль 3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-14) сіль 3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-15) сіль 8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-16) сіль 8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-17) сіль 3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-хіноксалін-6-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-18) сіль 1-[3-хлор-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-19) сіль 1-[3-хлор-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-20) сіль 1-[4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-21) сіль 1-[4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-хінолін-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-22) сіль 1-[4-(4-етил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-3-метил-8-піридин-3-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-23) сіль 3-метил-8-(6-піперазин-1-іл-піридин-3-іл)-1-(3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-24) сіль 1-(3-хлор-4-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-8-(2-метил-піридин-4-іл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-25) сіль 1-[3-хлор-4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-26) сіль 1-[3-хлор-4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-феніл]-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-27) сіль 1-[4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-28) сіль 1-[4-(цис-3,5-диметил-піперазин-1-іл)-3-трифторметил-феніл]-8-(5-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-29) сіль 8-(2-метокси-піримідин-5-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-30) сіль 3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-8-піримідин-5-іл-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-31) сіль 3-метил-8-(2-метил-піридин-4-іл)-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою;

153-32) сіль 8-(3,4-диметокси-феніл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-ону з малеїною кислотою.

Приклад 154: М'які капсули

5000 м'яких желатинових капсул, кожна з яких містить як активний компонент 0,05г однієї зі сполук формули I зазначених у попередніх прикладах, готували в такий спосіб:

Композиція

Активний інгредієнт

250г

Лаурогліколь

2 літри

Спосіб одержання: Порошкоподібний активний інгредієнт суспендували в Lauroglykol® (пропіленглікольлаурат, Gattefosse S.A., Saint Priest, Франція) і ґрунтували у вологому розпилювачі, одержуючи частинки розміром приблизно від 1 до 3мкм. Потім 0,419г порції суміші вносили в м'які желатинові капсули, використовуючи машину для заповнення капсул.

