

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **023821**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.07.29

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)

(21) Номер заявки
201300610

(22) Дата подачи заявки
2011.11.11

(54) ХИНАЗОЛИНКАРБОКСАМИДАЗЕТИДИНЫ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ

(31) 61/417,131

(56) WO-A1-2010093419
WO-A2-2009010139

(32) 2010.11.24

(33) US

(43) 2013.12.30

(86) PCT/EP2011/005691

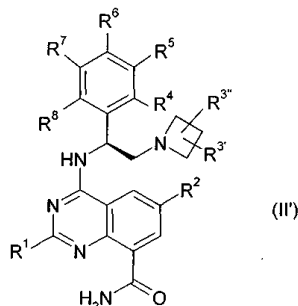
(87) WO 2012/069146 2012.05.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Хак Бейярд Р., Джонс Рейнальдо, Сяо Юфан, Неагу Константин, Бэнкстон Доналд, Гоутопулос Андреас (US)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает новые соединения хиназолинкарбоксамидазетидина в соответствии с формулой (II)



где R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ раскрыты в формуле изобретения, и их применение для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование.

B1

023821

023821

B1

Область техники изобретения

Изобретение относится к ряду соединений хиназолинкарбоксамидазетидина, пригодных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование, у млекопитающих. Также настоящее изобретение охватывает применение таких соединений в лечении гиперпролиферативных заболеваний у млекопитающих, особенно людей, и фармацевтических композиций, которые содержат такие соединения.

Краткое изложение известного уровня техники

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно сходных ферментов, которые отвечают за регулирование многих путей передачи сигналов в клетках (Hardie G. и Hanks S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I и II, Academic Press, Сан-Диего, Калифорния). Киназы могут подразделяться на семейства согласно субстратам, которые они фосфорилируют (например, протеин-тирозин, протеин-серин/треонин, липиды и т.д.). Были идентифицированы последовательности, которые в целом соответствуют каждому из этих семейств киназ (например, Hanks S.K., Hunter T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton и др., Science, 253:407-414 (1991); Hiles и др., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz и др., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos и др., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

Протеинкиназы могут быть охарактеризованы с помощью механизмов, регулирующих их активность. Эти механизмы включают, например, аутофосфорилирование, трансфосфорилирование с помощью других киназ, белок-белковые взаимодействия, белок-липидные взаимодействия и белок-полинуклеотидные взаимодействия. Некоторые протеинкиназы могут регулироваться более чем одним механизмом.

Киназы регулируют различные процессы в клетках, включая, но не ограничиваясь только ими, пролиферацию, апоптоз, подвижность, транскрипцию, трансляцию и другие сигнальные процессы, путем добавления фосфатных групп к белкам-мишеням. Такое фосфорилирование действует в качестве молекулярных "включающих"/"выключающих" "переключателей", которые могут модулировать или регулировать биологическую функцию белка-мишени. Фосфорилирование белков-мишеней происходит в ответ на действие различных внеклеточных сигналов (гормонов, нейромедиаторов, факторов роста и дифференциации и т.д.), событий клеточного цикла, факторов окружающей среды или пищевых стрессов и т.д. Характерной функцией протеинкиназ в путях передачи сигналов является активирование или инактивирование (непосредственно или косвенно), например, метаболического фермента, регуляторного белка, рецептора, белка цитоскелета, ионного канала или насоса или фактора транскрипции. Неконтролируемая передача сигналов вследствие нарушения контроля фосфорилирования белков вовлечена в различные заболевания, включая, например, воспаление, злокачественное новообразование, аллергию/астму, заболевания и состояния иммунной системы, заболевания и состояния центральной нервной системы и ангиогенез.

Протеинкиназа 70S6K, киназа 70 кДа рибосомного белка p70S6K (также известна как SK6, p70/p85 S6 киназа, p70/p85 рибосомная S6 киназа и pp70S6K), является представителем AGC субсемейства протеинкиназ. p70S6K является серинтреонин киназой, которая является компонентом фосфатидилинозитол 3 киназа (PI3K)/АКТ пути. p70S6K расположена ниже PI3K, и активация происходит путем фосфорилирования в различных сайтах в ответ на действие различных митогенов, гормонов и факторов роста. Активность p70S6K также находится под контролем mTOR-содержащего комплекса (TORC1), поскольку рапамицин действует путем ингибирования p70S6K активности. p70S6K регулируется с помощью PI3K нижерасположенных мишеней АКТ и PKC ζ . Акт непосредственно фосфорилирует и инактивирует TSC2, таким образом активируя mTOR. Дополнительно, исследования с мутантными аллелями p70S6K, которая ингибируется вортманнином, но не рапамицином, свидетельствует от том, что PI3K путь может проявлять влияния на p70S6K независимо от регуляции активности mTOR. Фермент p70S6K модулирует синтез белка путем фосфорилирования S6 рибосомного белка. S6 фосфорилирование коррелирует с повышенной трансляцией мРНК, кодирующих компоненты трансляционного аппарата, включая рибосомные белки и факторы элонгации трансляции, повышенная экспрессия которых является важной для роста и пролиферации клеток. Эти мРНК содержат олигопиримидиновый участок на их 5' транскрипционном начале (обозначаемом 5'TOP), который, как было показано, является важным для их регуляции на трансляционном уровне.

Дополнительно к ее вовлечению в трансляцию активация p70S6K также задействована в контроле клеточного цикла, дифференциации нейронных клеток, регуляции подвижности клеток и клеточной ответной реакции, что является важным при метастазировании опухолей, иммунном ответе и восстановлении ткани. Антитела к p70S6K отменяют митогенный ответ, запускающий входение фибробластов крыс в S фазу, указывая на то, что p70S6K функция является важной для прохождения из G1 в S фазу в клеточном цикле. Кроме того, ингибирование пролиферации клеточного цикла с G1 в S фазу клеточного цикла с помощью рапамицина было идентифицировано в виде следствия ингибирования продукции гиперфосфорилированной, активированной формы p70S6K.

Роль p70S6K в пролиферации опухолевых клеток и защите клеток от апоптоза основывается на его участии в передаче сигналов рецепторов факторов роста, сверхэкспрессии и активации в опухолевых тканях. Например, при нозерн- и вестерн-анализах было установлено, что амплификация PS6K гена со-

провождается соответствующими повышениями мРНК и экспрессии белка соответственно (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification в Breast Cancer).

Хромосома 17q23 амплифицирована во вплоть до 20% первичных опухолей молочной железы, в 87% опухолей молочной железы, содержащей BRCA2 мутации и в 50% опухолей, содержащих BRCA1 мутаций, а также при других типах злокачественных новообразований, таких как поджелудочной железы, мочевого пузыря и нейробластомы (см. M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi и Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Было показано, что 17q23 амплификации при раке молочной железы вовлечены PAT1, RAD51C, PS6K, и SIGMA1B гены (Cancer Res. (2000): 60, сс. 5371-5375). Ген p70S6K был идентифицирован в качестве мишени амплификации и сверхэкспрессии в этом участке, и наблюдается статистически достоверная связь между амплификацией и плохим прогнозом.

Клиническое ингибирование p70S6K активации наблюдается у пациентов с раком почки, которых лечили с помощью CCI-779 (сложный эфир рапамицина), ингибитора вышерасположенной киназы mTOR. Описана достоверная линейная ассоциация между прогрессированием заболевания и ингибированием активности p70S6K.

В ответ на энергетический стресс опухолевой супрессор LKB1 активирует AMPK, который фосфорилирует TSC1/2 комплекс и предоставляет ему возможность инактивировать mTOR/p70S6K путь. Мутации в LKB1 вызывают синдром Пейтца-Егерса (PJS), где у пациентов PJS в 15 раз больше вероятность развития рака, чем у общей популяции. Дополнительно 1/3 аденокарциномы легких закоривают инактивирующие LKB1 мутации.

p70S6K вовлечен в метаболические заболевания и нарушения. Было описано, что отсутствие p70S6K защищает от возрастного и вызванного питанием ожирения, в то время как усиливает чувствительность к инсулину. Роль для p70S6K при метаболических заболеваниях и нарушениях, таких как ожирение, диабет, метаболический синдром, резистентность к инсулину, гипергликемия, гипераминоацидемия, и гиперлипидемия подтверждается этими наблюдениями.

Соединения, описанные в качестве пригодных для ингибирования p70S6K, раскрыты в WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 и WO 10/093419.

Частично, киназы Auroga модулируют клеточную прогрессию через клеточный цикл и митоз. Критериями физиологии раковых клеток являются патологические изменения к нормальной прогрессии через клеточный цикл и митоз. Было документально подтверждено, что некоторые соединения, которые ингибируют киназы Auroga, также связаны с нарушенным хромосомным центрированием, ослаблением митотической контрольной точки, полиплоидией и последующей гибелью клеток (Dag et al., Mol. Cancer Ther. 2010, 9, 268-278). В особенности, было показано, что ингибирование киназы Auroga B вызывает нейтропению как ограничивающую дозу токсичность в нескольких клинических испытаниях (Dag et al., Mol. Cancer Ther. 2010, 9, 268-278). В дополнение, ингибирование киназы Auroga B может быть нецелевым эффектом у АТФ-конкурирующих ингибиторов киназы. Также, ожидается, что эти ингибиторы киназы Auroga B проявляют нейтропению как ограничивающую дозу токсичность, вызванную ингибированием Auroga и, поэтому, имеют ограниченный терапевтический диапазон. Кроме того, некоторые ингибиторы киназы Auroga могут также вызывать полиплоидию в структурах нормальных эпителиальных клеток молочной железы, таким образом, повышая количество побочных длительных клинических эффектов.

Поэтому ожидается, что ингибиторы p70S6K, которые в основном не ингибируют или существенно уменьшают ингибирование киназы Auroga B, имеют потенциал в лечении гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование, путем снижения нейтропении как ограничивающей дозу токсичности и, таким образом, улучшая терапевтический диапазон для этих соединений.

Кроме того, ожидается, что ингибиторы p70S6K, которые также ингибируют киназу Akt (выше p70S6K в пути передачи PI3K), обеспечивают более эффективное выключение пути передачи PI3K (Choo A.Y., Yoon S.O., Kim S.G., Roux P.P., Blenis J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008 Nov. 11; 105(45): 17414-9) и позволяют задержать какую-либо активацию петли обратной связи Akt (Tamburini et al. Blood 2008; 111:379-82).

Описание фигур

Фигура документально подтверждает желательную функциональную особенность заявленного соединения хиназолинкарбоксамидазетидина по сравнению с другими соединениями.

Описание изобретения

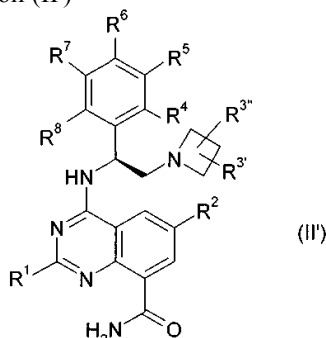
Объектом изобретения является обеспечение новых ингибиторов p70S6K, пригодных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, в особенности тех, которые связаны с гиперактивностью вышеуказанных протеинкиназ, таких как злокачественное новообразование у млекопитающих, с улучшенными фармакологическими свойствами как в отношении их активности, так и характеристик растворимости, метаболического клиренса и биодоступности.

В результате данное изобретение обеспечивает новые соединения хиназолинкарбоксамидазетидина, пригодные для лечения заболеваний, указанных в данной заявке, которые являются i) сильными ингиби-

торами р70S6K и ii) по существу, не проявляют или демонстрируют значительно сниженное ингибирование киназы Аугоа В по сравнению с другими структурно родственными соединениями хиναзолинкарбоксамидов (см. фигуру).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения ингибиторами р70S6K также являются ингибиторы Акт.

Соединения определены формулой (II')



и/или их стереоизомеры или таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли каждого из них, включая их смеси во всех соотношениях, где

R^1, R^2 представляют собой H,

$R^3, R^{3'}$ независимо представляют собой H, LA или Hal,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 , независимо представляют собой H, Hal, LA, OH, O(LA), CN,

R^5, R^6 вместе с фенильной группой, к которой они присоединены, могут образовывать 9-членную бициклическую кольцевую систему, где 2 из нефенильных атомов углерода могут быть независимо заменены на O, где образовавшийся с помощью R^5 и R^6 цикл может быть незамещенным или моно- или дизамещен Hal или LA,

один из R^5, R^6, R^7 может представлять собой CONH(Ar1), NHCO(Ar1), в то время как другие два из R^5, R^6, R^7 не являются CONH(Ar1), NHCO(Ar1),

Ar1 представляет собой моноциклический ароматический гомоцикл, который означает фенил,

LA представляет собой неразветвленный или разветвленный линейный алкил, который содержит 1, 2, 3 или 4 C атома, где 1, 2 или 3 H атома могут быть заменены на Hal, например метил, этил, трифторметил, дифторметил, 1,1,1-трифторэтил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, и Hal представляет собой F, Cl или Br, предпочтительно F или Cl, наиболее предпочтительно F.

Предпочтительными являются соединения подформулы 1-11 формулы (II'), где

в подформуле 1 R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 независимо представляют собой H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃,

в подформуле 2 $R^3, R^{3'}$ независимо представляют собой H или F,

в подформуле 3 R^4, R^8 независимо представляют собой H, F или Cl,

в подформуле 4 R^5, R^7 независимо представляют собой H, F, Cl, Br, CN, метокси или CF₃,

в подформуле 5 R^5, R^6 вместе с фенильной группой, к которой они присоединены, образуют бензо-1,2-диоксолил, атом углерода которого, связывающий с помощью мостика два атома кислорода, может быть незамещен, или моно- или дизамещен F или метилом,

в подформуле 6 R^6 представляет собой H, F, Cl или CF₃,

в подформуле 7 R^5, R^6 независимо представляют собой H, F, Cl, Br, метил, CHF₂ или CF₃,

в подформуле 8 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ представляют собой H,

в подформуле 9 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ представляют собой H,

R^5, R^6 представляют собой независимо H, F, Cl, Br, метил, CHF₂ или CF₃,

в подформуле 10 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^8$ представляют собой H,

R^5 представляет собой Br, метил, CHF₂ или CF₃,

R^6 представляет собой F, Cl или CF₃,

R^7 представляет собой H или F,

в подформуле 11 R^1, R^2, R^4, R^8 представляют собой H,

R^3 представляет собой F, или метил,

$R^{3'}$ представляет собой H,

R^5 представляет собой Br, метил, CHF₂ или CF₃,

R^6 представляет собой F, Cl или CF₃,

R^7 представляет собой H или F,

и остальные остатки имеют значения, указанные для формулы (I).

Соединения формулы (II') могут иметь один или несколько центров хиральности. Соответственно, они могут встречаться в различных энантиомерных формах и быть рацемическими или оптически активными формами. Поэтому изобретение также относится к оптически активным формам (стереоизомеры), энантиомерам, рацематам и диастереомерам этих соединений.

Поскольку фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений в соответствии с изобретением может отличаться, может быть желательным применение энантиомеров. В этих случаях конечный продукт или даже промежуточные соединения могут разделяться на энантиомерные соединения с помощью химических или физических методов, известных специалисту в данной области техники, или даже использоваться как таковые в синтезе.

В случае рацемических аминов диастереомеры образуются из смеси путем реакции с оптически активным расщепляющим агентом. примерами пригодных расщепляющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- и S-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, соответственно N-защищенной аминокислоты (например, N-бензоилпролин или N-бензолсульфонилпролин), или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот. Также благоприятным является хроматографическое расщепление энантиомеров с помощью оптически активного расщепляющего агента (например, динитробензоилфенилглицин, триацетат целлюлозы или другие производные углеводов или хиральных производные метакрилатные полимеры иммобилизованные на силикагеле). Пригодными элюентами для этого являются водные или спиртовые смеси растворителей, такие как, например, гексан/изопропанол/ацетонитрил, например, в соотношении 82:15:3. Лучшим способом растворения рацематов, содержащих сложноэфирные группы (например, ациловые сложные эфиры), является применение ферментов, в частности эстераз.

Соединения настоящего изобретения могут быть в форме соединений-пролекарств. "Соединение-пролекарство" означает производное, которое превращено в биологически активное соединение в соответствии с настоящим изобретением в физиологических условиях в живом организме, например, путем окисления, восстановления, гидролиза или т.п., каждое из которых осуществляют ферментативным путем или без участия ферментов. примерами пролекарств являются соединения, где аминогруппа в соединении настоящего изобретения ацилирована, алкилирована или форфорилирована, например эйкозаноламино, аланиламино, пивалоилоксиметиламино, или где гидроксильная группа ацилирована, алкилирована, форфорилирована или превращена в борат, например ацетилокси, палмитилокси, пивалоилокси, сукцинилокси, фумарилокси, аланилокси, или где карбоксильная группа эстерифицирована или амидирована, или где сульфгидрильная группа образует дисульфидный мостик с молекулой-носителем, например пептид, который доставляет лекарство селективно к цели и/или к цитозолю клетки. Эти соединения можно получить из соединений настоящего изобретения в соответствии с хорошо известными способами. Другими примерами пролекарств являются соединения, где карбоксилат в соединении настоящего изобретения превращен, например, в алкил-, арил-, холин-, amino-, ацилоксиметиловый сложный эфир, линолеоилловый сложный эфир.

Метаболиты соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения.

Там, где может иметь место таутомерия, например кето-енольная таутомерия, соединений настоящего изобретения или их пролекарств, индивидуальные формы, например кето- или енольная форма, заявляются отдельно или вместе в виде смесей в любом соотношении. То же самое касается стереоизомеров, например энантиомеров, цис-/транс-изомеров, конформеров и т.п. При желании изомеры можно отделить хорошо известными в уровне техники способами, например с помощью жидкостной хроматографии. То же самое касается энантиомеров, например, с использованием хиральных неподвижных фаз. Дополнительно энантиомеры можно выделять посредством их превращения в диастереомеры, т.е. путем сочетания с энантиомерно чистым вспомогательным соединением с последующим отделением полученных в результате диастереомеров и расщеплением вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения настоящего изобретения можно получить из стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных веществ.

Соединения настоящего изобретения могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случаях, где соединения настоящего изобретения содержат одну или несколько кислотных или основных групп, изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически пригодные для использования соли. Таким образом, соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотные группы, могут присутствовать форме соли и могут применяться в соответствии с изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, соли щелочно-земельных металлов или в виде аммониевых солей. Более точные примеры таких солей включают натриевые соли, калиевые соли, кальциевые соли, магниевые соли или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин, или с аминокислотами. Соединения настоящего изобретения, которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, присутствовать форме соли, и могут применяться в соответствии с изобретением в виде их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры пригодных кислот включают хлорид водорода, бромид водорода, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кисло-

ту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалевую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения настоящего изобретения одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, изобретение также включает в дополнение к указанным солевым формам внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли можно получить обычными способами, известными специалисту в данной области техники, например путем введения их в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе или путем анионного или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений настоящего изобретения, которые из-за низкой физиологической совместимости не являются пригодными для непосредственного применения в фармацевтических средствах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Термин "фармацевтически приемлемые сольваты" означает аддитивные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, которые содержат либо стехиометрические либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют склонность удерживать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, формируя таким образом сольват. Если растворителем является вода, сольват, который образуется, представляет собой гидрат, например моно- или дигидрат. Если растворителем является спирт, сольват, который образуется, представляет собой алкогольат, например метанолат или этанолат. Если растворителем является эфир, сольват, который образуется, представляет собой эфират, например, диэтилэфират.

Поэтому следующие объекты также относятся к изобретению:

- a) все стереоизомеры или таутомеры соединений, включая их смеси во всех соотношениях,
- b) пролекарства соединений, или стереоизомеры, или таутомеры этих пролекарств,
- c) фармацевтически приемлемые соли соединений и объектов, указанных в пунктах (a) и (b),
- d) фармацевтически приемлемые сольваты соединений и объектов, указанных в пунктах (a), (b) и (c).

Следует понимать, что это означает, что все ссылки на соединения в данной заявке включают эти объекты, в особенности фармацевтически приемлемые сольваты соединений, или фармацевтически приемлемые сольваты их фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

"Фармацевтическая композиция" означает один или несколько активных ингредиентов, и один или несколько инертных ингредиентов, которые составляют носитель, а также любой полученный в результате продукт, непосредственно или опосредованно, из комбинаций, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или из разложения одного или нескольких ингредиентов, или из других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения охватывают любую композицию, составленную путем смешивания соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать одно или несколько других соединений в качестве активных ингредиентов, таких как одно или несколько дополнительных соединений настоящего изобретения, или соединение-пролекарство или другие ингибиторы P70S6K.

Фармацевтические композиции включают композиции, пригодные для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное, и внутривенное), окулярного (глазного), пульмонального (назальная или буккальная ингаляция), или назального введения, хотя наиболее подходящий путь введения в любом вышеуказанном случае будет зависеть от природы и тяжести состояния, которое лечат, и от природы активного ингредиента. Они могут удобным образом присутствовать в стандартной лекарственной форме и быть приготовлены любым хорошо известным в области фармации способом.

В одном из вариантов осуществления указанные соединения и фармацевтическая композиция предназначены для лечения злокачественного новообразования, такого как рак мозга, легкого, толстой кишки, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, рак мочевого пузыря, рак желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, ренальный рак, рак почки, печени, яичника, предстательной железы, колоректальный рак, рак матки, ректальный рак, рак пищевода, рак яичка, гинекологический рак, рак щитовидной железы, меланомы, гематологических злокачественных опухолей, таких как острая миелоцитарная лейкемия, множественная миелома, хронический миелолейкоз, миелоидный клеточный лейкоз, глиома, Саркома Капоши или любых других видов солидных или так называемых "жидких" опухолей. Предпочтительно, злокачественное новообразование, которое подвергается лечению, выбрано из рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, предстательной железы или поджелудочной же-

лезы или глиобластомы.

Изобретение также относится к применению соединений в соответствии с изобретением для получения лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний, связанные с гиперактивностью p70S6K, а также заболеваний, модулированных каскадом p70S6K, у млекопитающих, или расстройств, опосредованных aberrантной пролиферацией, таких как злокачественное новообразование и воспаление.

Изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для лечения заболевания, связанного с васкулогенезом или ангиогенезом у млекопитающего, которая включает терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или гидрата, и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из вариантов осуществления указанное соединение или фармацевтическая композиция предназначены для лечения заболевания, выбранного из группы, которая включает ангиогенез опухоли, хроническое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз; кожные заболевания, такие как псориаз, экзема и склередема; диабет, ожирение, метаболический синдром, резистентность к инсулину, гипергликемию, гипераминоацидемию, гиперлипидемию, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных и возрастную дегенерацию макулы.

Данное изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для ингибирования атипичного клеточного роста/злокачественного новообразования у млекопитающего, которая включает количество соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или пролекарства, в комбинации с количеством другого противоракового терапевтического средства, где количества соединения, соли, сольвата, или пролекарства, и химиотерапевтического средства вместе являются эффективными для ингибирования атипичного клеточного роста/ злокачественного новообразования.

Многие противораковые терапевтические средства в настоящее время известны в данной области техники. В одном из вариантов осуществления противораковое терапевтическое является химиотерапевтическим средством, выбранным из группы, которая включает ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы факторов роста, ингибиторы клеточного цикла, фермента, ингибиторы типизомеразы, модификаторы биологического отклика, антигормональные средства, ингибиторы ангиогенеза, и антиандрогены. В другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой антитело, выбранное из группы, которая включает бевацизумаб, CD40-специфические антитела, chTNT-1/B, денозумаб, занолимуамаб, IGF1R-специфические антитела, линтузумаб, эдрекломаб, WX G250, ритуксимаб, тицилимумаб, трастузумаб и цетуксимаб. В еще другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ингибитор другой протеинкиназы, такой как Akt, Axl, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (также известный как Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 и Erk.

Соединения настоящего изобретения могут быть использованы в способе лечения злокачественного новообразования у млекопитающего, который включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с лучевой терапией, где количества соединения, представленные в комбинации с лучевой терапией, эффективны для лечения злокачественного новообразования у млекопитающего. Техники введения лучевой терапии известны из уровня техники, и эти техники можно использовать в комбинированной терапии, описанной в настоящей заявке. Введение соединения согласно изобретению в этой комбинированной терапии можно определить, как описано в настоящей заявке. Полагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением могут придавать атипичным клеткам большую чувствительность к лечению с применением лучевой терапии для уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток.

Следовательно, соединения настоящего изобретения также могут быть использованы в способе сенсibilизации атипичных клеток у млекопитающего к лечению с применением лучевой терапии, который включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению, где количество является эффективным для сенсibilизации атипичных клеток к лечению с помощью лучевой терапии. Количество соединения в этом методе можно определить в соответствии с методами для установления эффективных количеств таких соединений, описанных в настоящей заявке. Соединения настоящего изобретения также могут быть использованы в способе ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего, который включает применение количества соединения согласно настоящему изобретению, или его производного, меченного радиоактивным изотопом, и количества одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных агентов, ингибиторов передачи сигналов и антипролиферативных агентов.

При практическом использовании соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать в качестве активного ингредиента в тесной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методиками приготовления лекарственных средств. Носитель может иметь различные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, например перораль-

ного или парентерального (включая внутривенное). Для приготовления композиций для пероральных дозированных форм можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и другие. В случае пероральных жидких препаратов можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, замасливатели, связующие, дезинтеграторы и другие. В случае твердых пероральных препаратов композиция может находиться в таких формах, как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные препараты являются предпочтительными относительно жидких препаратов.

В связи с простотой их введения таблетки и капсулы являются наиболее благоприятными пероральными дозируемыми единичными формами, в этих случаях обязательно используются твердые фармацевтические носители. Если это является желательным, то таблетки могут быть покрыты оболочкой с помощью стандартных водных или неводных техник. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процент активного соединения в этих композициях, очевидно, может изменяться и подходяще может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 60% от массы единицы. Количество активного соединения в таких терапевтически пригодных композициях будет таким, чтобы получить эффективную дозу. Активные соединения также можно вводить интраназально, например, в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы, и другие формы также могут содержать связующее, такое как трагакантовую камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальций фосфат; дезинтегрирующее средство, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту; замасливатель, такой как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Если единичная дозированная форма представляет собой капсулу, то она может содержать, дополнительно к веществам вышеописанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло.

Различные другие вещества могут присутствовать в виде покрытий или для модификации физической формы дозированной единицы. Например, таблетки могут быть покрыты с помощью шеллака, сахара или обоих веществ. Сироп или эликсир может содержать, дополнительно к активному компоненту, сахарозу в качестве подсластителя, метил и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения согласно изобретению также могут вводиться парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть приготовлены в воде, подходяще смешаны с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстероральных препаратов стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее легко можно было вводить с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси, и растительные масла.

Любой подходящий путь введения может применяться для обеспечения млекопитающего, в особенности человека, эффективной дозой соединения согласно настоящему изобретению. Например, можно применять пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и другие пути. Дозированные формы включают таблетки, лепешки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и другие. Предпочтительно соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально.

Эффективная дозировка применяемого активного компонента может изменяться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, состояния, подвергаемого лечению, и тяжести состояния, подвергаемого лечению. Такие дозировки легко могут быть установлены специалистом в данной области техники.

При лечении или предотвращении вышеуказанных или нижеуказанных заболеваний, для которых показаны соединения согласно настоящему изобретению, обычно удовлетворительные результаты получают, если соединения в соответствии с настоящим изобретением вводят в суточной дозе от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг на килограмм веса тела животного, предпочтительно представленных в виде единичной суточной дозы. Для наиболее крупных млекопитающих, общая суточная доза составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,2 до приблизительно 50 мг. Для взрослого человека весом 70 кг общая суточная доза обычно будет составлять от приблизительно 0,2 до приблизительно 200 мг. Эта схема дозирования может регулироваться для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Соединения настоящего изобретения также могут быть использованы в наборе (комплекте), кото-

рый состоит из отдельных пакетов:

- а) эффективного количества соединения в соответствии с изобретением и
- б) эффективного количества дополнительного активного ингредиента лекарственного средства.

Набор включает подходящие контейнеры, такие как коробочки, индивидуальные флаконы, пакеты или ампулы. Набор может, например, включать отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения в соответствии с изобретением и/или их фармацевтически пригодных производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество дополнительного активного ингредиента лекарственного средства в растворенной или лиофилизированной форме.

Экспериментальный раздел

Некоторые сокращения, которые можно встретить в данной заявке, указаны ниже.

Сокращения

Обозначения	
ACN	Ацетонитрил
АТФ	Аденозинтрифосфат
b	Широкий пик
cBut	циклобутильная группа
cPr	циклопропильная группа
d	Дублет
DMCO	Диметилсульфоксид
DIEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DTT	Дитиотреитол
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
эквив.	Эквиваленты
Et	Этил
ч	Час
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
iPr	изопропильная группа
ЖХ/МС	Сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией
m	Мультиплет
M	Молекулярный ион
m/z	Отношение массы к заряду
Обозначения	
Me	Метил
мин	Минута
МС	Масс-спектрометрия
n.	Нормальная (единица концентрации)
NMO	4-Метилморфолин-N-оксид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ZГ	Защитная группа
фунт/кв. дюйм	Фунт на квадратный дюйм
q	Квартет
Rf	Фактор удержания
КТ	Комнатная температура
Rt.	Время удержания
s	Синглет
Трет	Третичный
TEA	Триэтиламин
ТФу	Трифторуксусная кислота
ТНАВ	Бромид тетрагексиламмония
ТГФ	Тetraгидрофуран
УФ	Ультрафиолетовый
ВИД	Видимая область спектра

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить в соответствии с методиками следующих схем и примеров с использованием подходящих веществ, и они дополнительно проиллюстрированы с помощью следующих специфических примеров.

Кроме того, используя методики, описанные в данной заявке, в сочетании с обычными в уровне техники можно легко получить дополнительные соединения настоящего изобретения, заявленные в данном документе. Однако соединения, проиллюстрированные в примерах, не следует толковать как формирующие единственный вид, рассматриваемый как изобретение. Примеры дополнительно иллюстрируют детали для получения соединений настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники легко поймут, что известные вариации условий и способов следующих препаративных технологий могут быть использованы для получения этих соединений.

Настоящие соединения как правило выделяют в форме их фармацевтически приемлемых солей, таких как описанные выше. Амины в форме свободных оснований, соответствующие выделенным солям, можно получить путем нейтрализации пригодным основанием, таким как водный раствор гидрокарбоната натрия, карбоната натрия, гидроксида натрия и гидроксида калия, и экстракции освобожденного амина в форме свободного основания в органический растворитель с последующим упариванием. Амин в форме свобод-

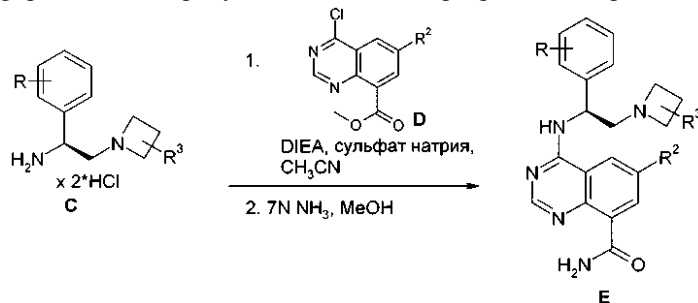
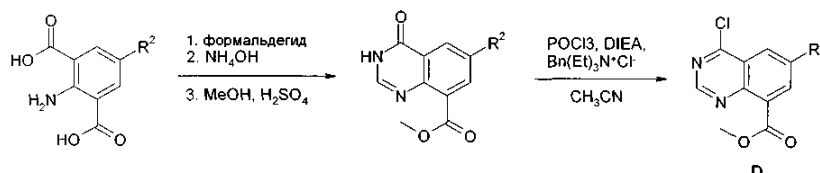
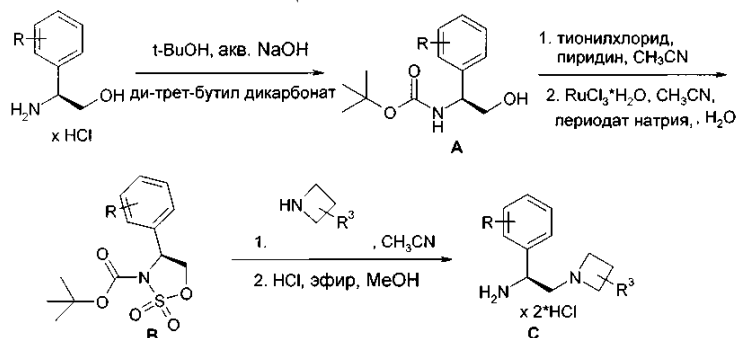
ного основания, выделенный таким способом, можно дополнительно превратить в другую фармацевтически приемлемую соль посредством растворения в органическом растворителе, с последующим добавлением подходящей кислоты и последующим упариванием, осаждением или кристаллизацией.

Изобретение будет проиллюстрировано, но не ограничено, исходя из специфических вариантов осуществления, описанных в следующих схемах и примерах. Если в схемах не указано иначе, переменные имеют то же значение, как описано выше.

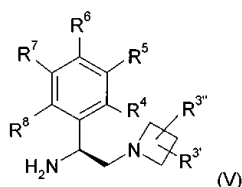
Если не указано иначе, все исходные вещества получают от коммерческих поставщиков и используют без дополнительной очистки. Если не описано иначе, все температуры выражают в °C и все реакции осуществляют при комнатной температуре. Соединения очищали с помощью либо хроматографии на силикагеле, либо препаративной ВЭЖХ.

Изобретение также относится к способам получения соединений формулы (II') в соответствии с нижеописанными схемами и демонстрационными примерами.

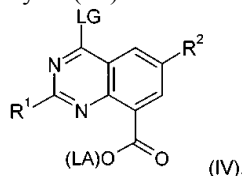
Общие схемы синтеза



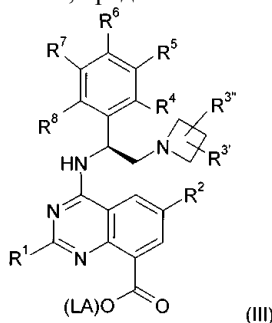
Соответственно, настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (II'), где LG означает уходящую группу и остальные заместители имеют значения, указанные для формулы (II'), где соединение формулы (V)



вводят в реакцию с соединением формулы (IV)



с получением эфира карбоновой кислоты, представленного соединением формулы (III)

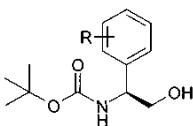


которое затем превращают в карбоксамид, представленный соединением формулы (II).

Предпочтительно LA представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил, наиболее предпочтительно метил.

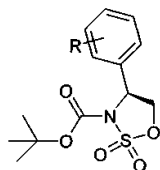
Пригодными уходящими группами являются, например, Cl, Br, I, мезилат, тозилат, фенилсульфонат или трифторацетат. Предпочтительно LG представляет собой Cl.

Подробное описание синтеза



Вос-защищенный аминоспирт (A).

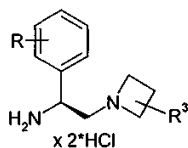
Смесь гидрохлорида аминоспирта (192.22 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (262.63 ммоль, 1.37 экв.) суспендировали в *t*-BuOH (250 мл, 6.25 об.) и затем обрабатывали водным 2н. NaOH (120 мл, 240 ммоль). Содержимое нагревали до 75°C (наблюдали мгновенное вспенивание) в течение 4 ч. Затем внутреннюю температуру понижали до 50°C и содержимое добавляли к воде (2 л) с энергичным перемешиванием. Спустя 15 мин осаждалось чистое, твердое вещество белого цвета (A), и содержимое охлаждали до 5°C перед фильтрованием. Собранное твердое вещество промывали водой (0.5 л) и сушили в вакууме при 35°C в течение 18 ч (выход 90-99%).



Циклический сульфон (B).

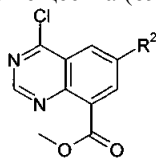
Раствор тионилхлорида (184.42 ммоль, 2.5 экв.) в CH₃CN (25 мл) охлаждали до -40°C, затем по каплям добавляли A (73.60 ммоль) в CH₃CN (100 мл). Внутреннюю температуру поддерживали при -40°C во время добавления. Затем добавляли пиридин (372.94 ммоль, 5 экв.), и густой суспензии позволяли медленно нагреться до комнатной температуры (в течение 2-3 ч). Содержимое становилось раствором желтого цвета, который в конечном счете приобретал зеленый оттенок. В это время содержимое концентрировали до получения остатка зеленого или желтого цвета, который суспендировали в EtOAc (200 мл) и фильтровали через набивку силикагеля (250 мл, уравновешенна в EtOAc). Фильтрование продолжали до тех пор, пока УФ-активное вещество больше не обнаруживалось. Полученный в результате фильтрат (~700 мл) концентрировали и вновь концентрировали из CH₃CN (2 × 50 мл) и сушили в вакууме в течение 16 ч для удаления остаточного пиридина. Получение в результате твердое вещество желтого цвета растворяли в CH₃CN (170 мл), обрабатывали гидратом хлорида рутения(III) (8.0 ммоль, 0.11 экв.), затем периодатом натрия (88.32 ммоль, 1.2 экв.), и H₂O (170 мл). Темный раствор перемешивали при комнат-

ной температуре в течение 18 ч. В это время содержимое разбавляли EtOAc (300 мл) и H₂O (300 мл) и слои разделяли. Органические сушили над сульфатом натрия, концентрировали посредством упаривания с помощью роторного испарителя и сушили в вакууме в течение 16 ч с получением В в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета (82-89%). Второе экстрагирование не давало дополнительный продукт.



Дигидрохлорид азетидинфенилэтанамин (С).

Суспензию В (52.52 ммоль) в CH₃CN (100 мл) обрабатывали азетидином (65.67 ммоль, 1.25 экв.) и содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 30-60 мин. Осаждалось твердое вещество, которое фильтровали, промывали MeOH или ацетоном (100 мл) и сушили в вакууме в течение 2 ч с получением Вос-защищенного промежуточного соединения - азетидинфенилэтанамин (60-77%) в виде твердого вещества белого цвета. Суспензию Вос-защищенного азетидинового промежуточного соединения - фенилэтанамин (38.61 ммоль) в безводном MeOH (50 мл) обрабатывали 2.0M HCl в диэтиловом эфире (200 ммоль, ~5 экв.) и содержимое перемешивали при комнатной температуре. Происходило растворение с последующим осаждением твердого вещества. Через 3 ч твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили в вакууме в течение 2 ч с получением С в виде белого или не совсем белого твердого вещества (69-75%).



4-хлорхиназолин-8-карбоксилат (D).

4-оксо-4Н-3,1-бензоксазин-8-карбоновая кислота.

Фрагмент 2-аминоизофталевой кислоты (50.0 г; 276.0 ммоль) и формальдегид (250.0 мл; 5.00M) объединяли и нагревали до 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и дистиллировали в условиях высокого вакуума на роторном испарителе. Оставшийся формальдегид удаляли путем азеотропной перегонки с толуолом. Остаток суспендировали этиловым эфиром, фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме с получением желаемого промежуточного соединения (50.3 г, выход 89%).

4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновая кислота.

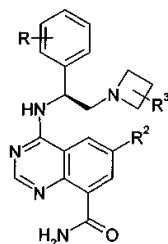
Производное 4-оксо-4Н-3,1-бензоксазин-8-карбоновой кислоты (51.5 г; 251.26 ммоль) растворяли в NH₄OH (360.0 мл; 6.98 моль; 28% раствор). Добавляли ацетат аммония (77.5 г; 1,005 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли MeOH (40 мл), затем нагревали в течение 72 ч при 80°C в сосуде для реакций под давлением. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе, затем охлаждали на льду и фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением желаемого продукта (33.5 г, выход 65%).

Метил 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат.

Производное 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновой кислоты (28.2 г; 138.11 ммоль) растворяли в сухом MeOH (1000 мл). По каплям добавляли серную кислоту (29.4 мл; 552.44 ммоль) к реакционной смеси под аргоном. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали. Твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением желаемого промежуточного соединения в виде сульфатной соли. Сульфатную соль (40.6 г, 128.36 ммоль) обрабатывали K₂CO₃ (8.87 г, 64.18 ммоль) в H₂O (100 мл). При растворении образовывался не совсем белый осадок. Дополнительно добавляли H₂O (100 мл) и значение pH устанавливали на между 6 и 7. Не совсем белое твердое вещество фильтровали, промывали H₂O (150 мл) и сушили в вакууме с получением желаемого промежуточного соединения (17.90 г, выход 64%). Водный слой экстрагировали EtOAc (250 мл) с получением ещё 1.10 г (выход 4%).

Метил 4-хлор-2-метилхиназолин-8-карбоксилат.

Суспензию метил 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилата (48.97 ммоль) и хлорида бензилтриэтиламмония (195.99 ммоль) в сухом CH₃CN (25 мл) обрабатывали DIEA (9 мл, 6.68 г, 51.68 ммоль) и перемешивали пока POCl₃ (40 мл, 65.80 г, 429.14 ммоль) медленно добавляли в колбу. Содержимое нагревали до 90°C в течение 30 мин, охлаждали до ~50°C и медленно выливали в водный 2н. NaOH (400 мл, 1600 ммоль) и воду (400 мл), которая охлаждалась в бане ацетон/сухой лёд (лед, образованный в колбе). Осажденное не совсем белое твердое вещество фильтровали, промывали 10% водным K₂CO₃ (100 мл) и полученный в результате осадок на фильтре сушили в вакууме при 35°C в течение 19 ч с получением D в виде не совсем белого твердого вещества (8.10 г, 36.38 ммоль, 74%).



Хиназолинкарбоксамидазетидин (E).

Суспензию С (17.63 ммоль) и сульфата натрия (52.89 ммоль, 3 экв.) в CH_3CN (10 V) обрабатывали DIEA (105.77 ммоль, 6 экв.) и содержимое перемешивали в течение 10 мин перед добавлением D (17.63 ммоль, 1 экв.). Перемешивание продолжали в течение 2-3 ч при 45-60°C и в колбу добавляли MeOH (20 мл) для гашения реакции. Содержимое концентрировали досуха и снова концентрировали из MeOH (3 × 100 мл). Полученный в результате осадок растворяли в MeOH (20 мл) и перемешали в сосуд высокого давления. Содержимое сосуда высокого давления концентрировали досуха, перед добавлением 7н. NH_3 в MeOH (100 мл). Затем содержимое нагревали до 60°C и перемешивание продолжали в течение 18 ч. В это время содержимое концентрировали до получения остатка, который суспендировали в EtOAc. Органические слои промывали водой. Водный слой неоднократно экстрагировали EtOAc до тех пор, пока все соединения не оказывалось в органическом слое. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный в результате остаток дополнительно очищали с помощью осаждения из MeOH или смесей MeOH/ацетон (30-50%).

Аналитические методики

Аналитическую ЖХ/МС осуществляли, используя три следующих метода.

Метод А. Колонку Discovery C¹⁸, 5 мкм, 3 × 30 мм, использовали при скорости потока 400 мкл/мин, пробоотборная петля 5 мкл, подвижная фаза: (А) вода с 0.1% муравьиной кислоты, подвижная фаза, (В) метанол с 0.1% муравьиной кислоты; время удержания приведено в минутах. Подробности метода: (I) работали с использованием насоса G1311A (Agilent) для четырехкомпонентных смесей с УФ/ВИД. Детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и МС-детектором Finnigan LCQ Duo в ESI + режим с УФ-детектированием при 254 и 280 нм с градиентом 15-95% (В) за 3.2 мин линейный градиент (II) удерживали в течение 1.4 мин при 95% (В) (III) уменьшали от 95-15% (В) за 0.1 мин линейный градиент (IV) удерживали в течение 2.3 мин при 15% (В).

Метод В. Колонку Waters Symmetry C¹⁸, 3.5 мкм, 4.6 × 75 мм, использовали при скорости потока 1 мл/мин, пробоотборная петля 10 мкл, подвижной фазой (А) является вода с 0.05% ТФУ, подвижной фазой (В) является АСН с 0.05% ТФУ; время удержания приведено в минутах. Подробности метода: (I) работали с использованием двойного насоса G1312A (Agilent) с УФ/ВИД. Детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и МС-детектором Agilent G1956B (SL) в ESI + режим с УФ-детектированием при 254 и 280 нм с градиентом 20-85% (В) за 10 мин линейный градиент (II) удерживали в течение 1 мин при 85% (В) (III) уменьшали от 20-85% (В) за 0.2 мин линейный градиент (IV) удерживали в течение 3.8 мин при 20% (В).

Метод С. Градиент: 4.2 мин/поток: 2 мл/мин 99:01 - 0:100 вода + 0.1 об.% ТФУ; ацетонитрил + 0.1 об.% ТФУ; 0.0 - 0.2 мин: 99:01; 0.2 - 3.8 мин: 99:01 → 0:100; 3.8 - 4.2 мин: 0:100; колонка: Chromolith Performance RP18e; длиной 100 мм, диаметром 3 мм; длина волны: 220 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ.

Аналитическую хиральную ВЭЖХ осуществляли с использованием колонки ChiralPak AD-H (250 × 4.6 мм) компании Daicel Chemical Industries, Ltd. на системе Agilent 1100 Series. Для метода использовали инъекцию 5.0 мкл со скоростью потока 1 мл/мин 100% метанола в течение 15 мин при 25°C и УФ-детектирование при 254 и 280 нм.

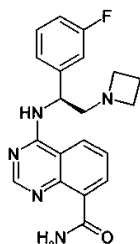
Препаративная ВЭЖХ.

Препаративную ВЭЖХ осуществляли с использованием колонки Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 мкм (30 × 250 мм) или колонки Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 мкм (30 × 250 мм). Колонки использовали при скорости потока 60 мл/мин на системе Waters Prep LC 4000, оснащенной пробоотборной петлей (10 мл) и УФ/ВИД-детектором ISCO UA-6. Подвижную фазу извлекали из двух резервуаров с растворителями, содержащими (А) воду и (В) ацетонитрил квалификации "для ВЭЖХ". Для типичной препаративной работы использовали линейный градиент (например, 0-60 % растворитель В в течение 60 мин).

Примеры

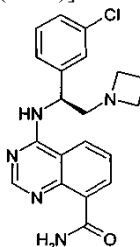
Демонстрационные примеры, представленные ниже, предназначены для иллюстрации отдельных вариантов осуществления изобретения и не предназначены каким-либо образом ограничивать объем описания или формулы изобретения.

Примеры соединений в соответствии с формулой (I)



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (1).
 IC_{50} P70S6K [нМ]: 5.6; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 70; Akt1 IC_{50} [нМ]: 22; Aurora B IC_{50} [нМ]: 45; соотношение Aurora B/ингибитор p70S6K: 28.

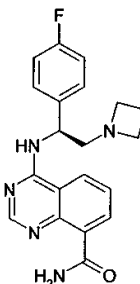
Соединение примера 1 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [366 (M+1)]



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-хлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (2).

IC_{50} P70S6K [нМ]: 1.1; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 16; Akt1 IC_{50} [нМ]: 10; Aurora B IC_{50} [нМ]: 47.

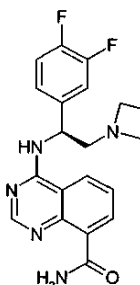
Соединение примера 2 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)этанола. ЖХ-МС [381.9 (M+1)]. 1H ЯМР (DMCO- d_6 , м.д.) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.95 (1H), 3.15 (4H), 5.43 (1H), 7.30 (2H), 7.50 (1H), 7.68 (1H), 7.79 (1H), 7.98 (1H), 8.53 (1H), 8.54 (2H), 8.58 (1H), 10.30 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (3).

IC_{50} p70S6K [нМ]: 7.8; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 103; Akt1 IC_{50} [нМ]: 23; Aurora B IC_{50} [нМ]: 41.

Соединение примера 3 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [366.2 (M+1)]. 1H ЯМР (DMCO- d_6 , м.д.) 1.92 (2H), 2.71 (1H), 2.99 (1H), 3.14 (4H), 5.44 (1H), 7.14 (2H), 7.49 (2H), 7.67 (1H), 7.83 (1H), 8.53 (1H), 8.57 (1H), 8.73 (2H), 10.34 (1H).

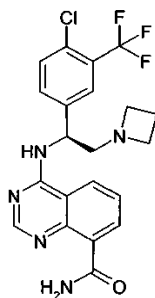


Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3,4-дифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (4).

IC_{50} p70S6K [нМ]: 1.2; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 74; Akt1 IC_{50} [нМ]: 4.1; Aurora B IC_{50} [нМ]: 56.

Соединение примера 4 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этанола. ЖХ-МС [384.20 (M+1)]. 1H ЯМР (DMCO- d_6 , м.д.) 1.92 (2H), 2.75 (1H), 2.93 (1H), 3.15 (4H), 5.43 (1H), 7.34 (2H), 7.53 (1H), 7.68 (1H), 7.81 (1H), 8.58 (4H), 10.30 (1H).

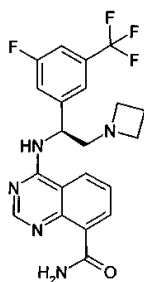
023821



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (5).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.9; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 11; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 1.4; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 100.

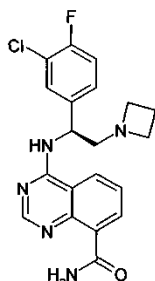
Соединение примера 5 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этанола. ЖХ-МС [450.10 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.д.) 1.92 (2H), 2.74 (1H), 2.94 (1H), 3.15 (4H), 5.45 (1H), 7.67 (2H), 7.76 (1H), 7.78 (1H), 7.79 (1H), 8.54 (3H), 8.75 (1H), 10.27 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-фтор-5-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (6).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 98; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 9.1; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 270.

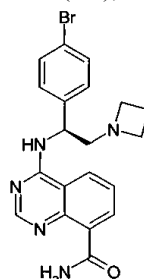
Соединение примера 6 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-фтор-5-трифторметилфенил)этанола. ЖХ-МС [434.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.д.) 1.92 (2H), 2.73 (1H), 2.93 (1H), 3.19 (4H), 5.51 (1H), 7.51 (1H), 7.70 (2H), 7.82 (1H), 8.54 (3H), 8.73 (1H), 10.27 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-хлор-4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (7).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 1.3; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 12; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 58.

Соединение примера 7 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-хлор-4-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [400.10 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.д.) 1.91 (2H), 2.72 (1H), 2.94 (1H), 3.16 (4H), 5.41 (1H), 7.38 (1H), 7.47 (1H), 7.68 (2H), 7.81 (1H), 8.58 (4H), 10.29 (1H).

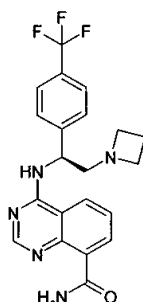


Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-бромфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (8).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.6; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 39; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 48; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 65.

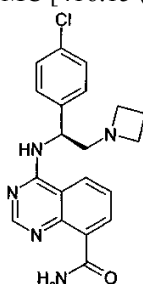
Соединение примера 8 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-бромфенил)этанола. ЖХ-МС [427.10 (M+1)].

023821



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (9). IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.8; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 10.0; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 17; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 260.

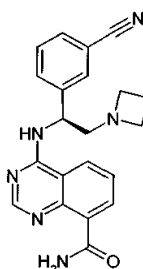
Соединение примера 9 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-трифторметилфенил)этанола. ЖХ-МС [416.15 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (10).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 36; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 21; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 43.

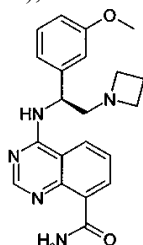
Соединение примера 10 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)этанола. ЖХ-МС [382.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.91 (2H), 2.71 (1H), 2.96 (1H), 3.15 (4H), 5.40 (1H), 7.36 (2H), 7.46 (2H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 8.51 (1H), 8.57 (1H), 8.62 (2H), 10.30 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-цианосфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (11).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 382 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 270; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 690.

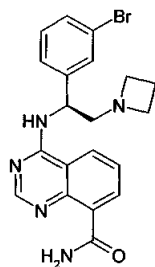
Соединение примера 11 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из 3-((S)-1-амино-2-гидроксиэтил)бензонитрила. ЖХ-МС [373.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.9200 (2H), 2.7371 (1H), 2.9724 (1H), 3.1720 (4H), 5.4625 (1H), 7.5225 (1H), 7.7136 (2H), 7.7961 (2H), 7.9454 (1H), 8.5327 (1H), 8.5828 (1H), 8.6154 (1H), 8.7316 (1H), 10.2982 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (12).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4.4; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 204; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 250; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 67.

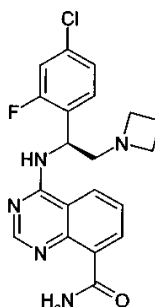
Соединение примера 12 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-метоксифенил)этанола. ЖХ-МС [373.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.98 (1H), 3.16 (4H), 3.72 (3H), 5.44 (1H), 6.81 (1H), 7.03 (2H), 7.23 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 8.52 (2H), 8.67 (2H), 10.34 (1H).



Амид 4-[(S)-2-Азетидин-1-ил-1-(3-бромфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (13).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 25.0; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 5; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 17.

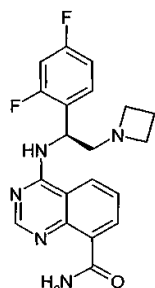
Соединение примера 13 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-бромфенил)этанола. ЖХ-МС [427.10 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.97 (1H), 3.15 (4H), 5.41 (1H), 7.25 (1H), 7.45 (2H), 7.67 (2H), 7.84 (1H), 8.53 (1H), 8.54 (1H), 8.61 (1H), 8.63 (1H), 10.31 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2-фтор-4-хлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (14).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.1; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 86.0; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 25; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 69.

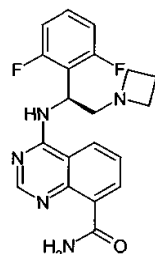
Соединение примера 14 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [400.10 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.93 (2H), 2.71 (1H), 2.99 (1H), 3.15 (4H), 5.62 (1H), 7.23 (1H), 7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.68 (1H), 7.82 (1H), 8.53 (1H), 8.58 (1H), 8.69 (2H), 10.27 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2,4-дифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (15).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 6; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 144; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 84; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 200.

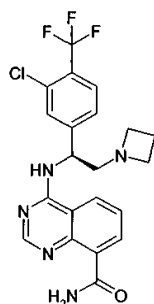
Соединение примера 15 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(2,4-дифторфенил)этанола. ЖХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.99 (1H), 3.17 (4H), 5.66 (1H), 7.04 (1H), 7.21 (1H), 7.56 (1H), 7.69 (1H), 7.84 (1H), 8.53 (1H), 8.53 (1H), 8.63 (2H), 10.29 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2,6-дифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (16).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 5.4; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 183; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 91; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 170.

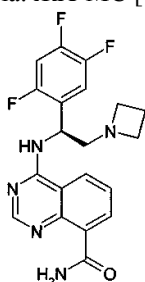
Соединение примера 16 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(2,6-дифторфенил)этанола. ЖХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.99 (1H), 3.17 (4H), 5.65 (1H), 7.01 (2H), 7.31 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 8.53 (1H), 8.56 (1H), 8.71 (2H), 10.27 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-хлор-4-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (17).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 8; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 3.7; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 130.

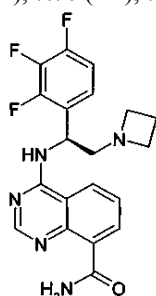
Соединение примера 17 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-хлор-4-трифторметилфенил)этанола. ЖХ-МС [450.10 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2,4,5-трифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (18).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3.8; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 85.0; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 36; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 220.

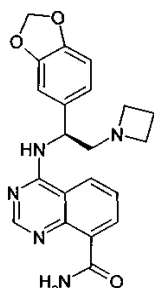
Соединение примера 18 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(2,4,5-трифторфенил)этанола. ЖХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.93 (2H), 2.72 (1H), 2.96 (1H), 3.17 (4H), 5.66 (1H), 7.55 (1H), 7.69 (1H), 7.70 (1H), 7.85 (1H), 8.55 (1H), 8.56 (2H), 10.28 (1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2,3,4-трифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (19).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.1; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 62.0; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 23; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 360.

Соединение примера 19 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(2,3,4-трифторфенил)этанола. ЖХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.99 (1H), 3.16 (4H), 5.66 (1H), 7.26 (1H), 7.37 (1H), 7.77 (1H), 7.84 (1H), 8.55 (2H), 8.71 (1H), 8.79 (1H), 10.26 (1H).

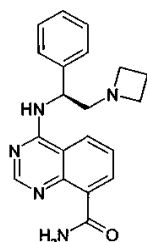


Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(1-бензо[1,3]диоксол)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (20).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.7; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 68; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 120; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 300.

Соединение примера 20 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-этанола. ЖХ-МС [392.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 1.92 (2H), 2.68 (1H), 2.97 (1H), 3.13 (4H), 5.38 (1H), 5.95 (2H), 6.84 (1H), 6.90 (1H), 7.06 (1H), 7.66 (1H), 7.84 (1H), 8.54 (m, 4H), 10.35 (1H).

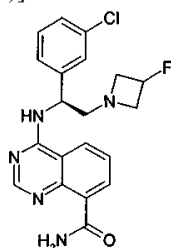
023821



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-фенилэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (21).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 11; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 3100.

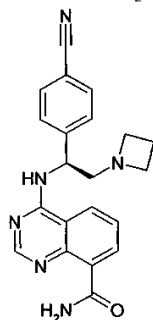
Соединение примера 21 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-фенилэтанола. ЖХ-МС [348.20 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (22).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.4; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 324; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 72.

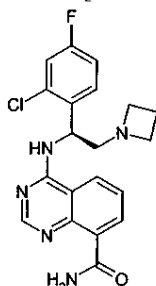
Соединение примера 22 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)этанола и 3-Ф-азетидина. ЖХ-МС [399.9 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-цианофенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (23).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 29; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 11; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 150.

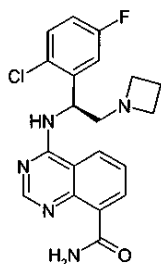
Соединение примера 23 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из 4-((S)-1-амино-2-гидроксиэтил)бензонитрила. ЖХ-МС [373.20 (M+1)].



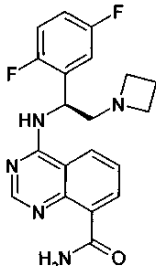
Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2-хлор-4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (24).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 8.7; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 1030; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 77; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 107.

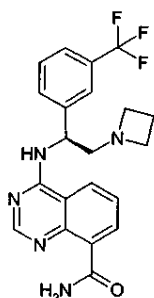
Соединение примера 24 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(2-хлор-4-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [400.10 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2-хлор-5-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (25).
 IC_{50} p70S6K [нМ]: 3.1; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 486.0; Akt1 IC_{50} [нМ]: 370; Aurora B IC_{50} [нМ]: 259.
 Соединение примера 25 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(2-хлор-5-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [400.10 (M+1)].

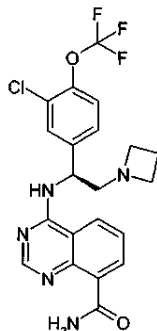


Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(2,5-дифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (26).
 IC_{50} p70S6K [нМ]: 5.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 359; Akt1 IC_{50} [нМ]: 98; Aurora B IC_{50} [нМ]: 230.
 Соединение примера 26 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(2,5-дифторфенил)этанола. ЖХ-МС [384.10 (M+1)].



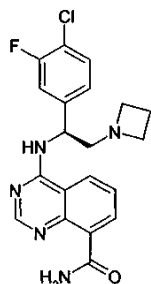
Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (27).

IC_{50} p70S6K [нМ]: 1.4; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 56.0; Akt1 IC_{50} [нМ]: 5.6; Aurora B IC_{50} [нМ]: 180.
 Соединение примера 27 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-трифторфенил)этанола. ЖХ-МС [416.10 (M+1)]. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.69 (dd, J = 7.5, 1.4, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.3, 1.4, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.52 (d, J = 37.9, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H).



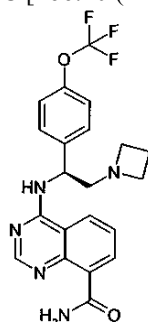
Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (28).

IC_{50} p70S6K [нМ]: 2.4; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 61.0; Aurora B IC_{50} [нМ]: 690.
 Соединение примера 28 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)этанола. ЖХ-МС [466.10 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (29).
 IC_{50} p70S6K [нМ]: 1.6; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 19.0; Akt1 IC_{50} [нМ]: 7.7; Aurora B IC_{50} [нМ]: 75.

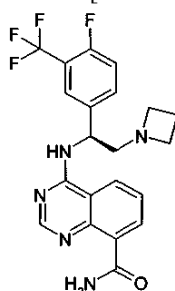
Соединение примера 29 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-хлор-4-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [466.10 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-трифторметоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (30).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.7; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 199; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 187; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 370.

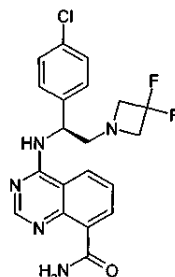
Соединение примера 30 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-трифторметоксифенил)этанола. ЖХ-МС [432.10 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (31).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.4; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 28; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 7.3; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 285.

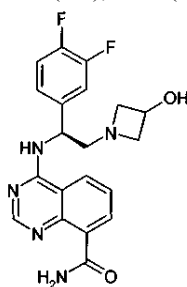
Соединение примера 31 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этанола. ЖХ-МС [434.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 2.33 (2H), 3.78 (2H), 4.02 (3H), 4.42 (1H), 5.93 (1H), 7.54 (1H), 7.56 (1H), 7.72 (1H), 7.86 (1H), 8.57 (3H), 9.07 (1H), 10.14 (2H).



Амид 4-[(S)-1-(4-хлорфенил)-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (32).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 42; pS6 MDA-MB-468 [мкМ]: >10; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 340.

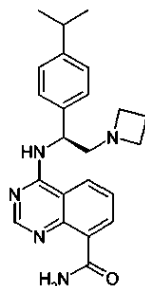
Соединение примера 32 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)этанола и 3,3'-дифторазетидина. ЖХ-МС [418.10 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.) 3.10-3.50(6H), 5.50 (1H), 7.40 (2H), 7.7 (1H), 7.80 (1H), 8.75 (5H), 10.20 (1H).



Амид 4-[(S)-1-(3,4-дифторфенил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (33).

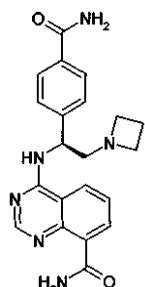
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4.6; Aurora B IC₅₀[нМ]:210.

Соединение примера 33 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3,4-дифторфенил)этанола и 3-гидроксиазетидина. ЖХ-МС [400.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (MeOH-d₄ м.д.) 2.90 (3H), 3.18 (1H), 3.60 (2H), 4.30 (1H), 5.50 (1H), 7.20 (2H), 7.35 (1H), 7.65 (1H), 8.5 (2H), 8.65 (1H).



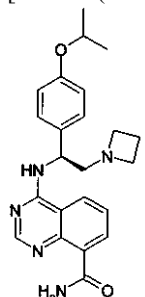
Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-изопропилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (34). IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.8; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 63.

Соединение примера 34 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-изопропилфенил)этанола. ЖХ-МС [390.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, м.д.) 1.16 (6H), 1.90 (2H), 2.69 (1H), 2.81 (1H), 2.86 (1H), 3.14 (4H), 5.42 (1H), 7.18 (2H), 7.35 (2H), 7.66 (1H), 7.82 (1H), 8.52 (1H), 8.56 (1H), 8.67 (2H), 10.35 (1H).



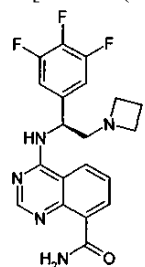
Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-карбамоилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (35). IC₅₀ p70S6K [нМ]: 8.6; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 577.

Соединение примера 35 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-карбамоилфенил)этанола. ЖХ-МС [391.20 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-изопропоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (36). IC₅₀ p70S6K [нМ]: 400; pS6 MDA-MB-468 [мкМ]: >10.

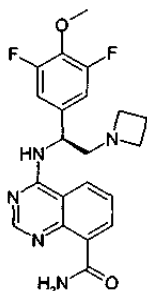
Соединение примера 36 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-изопропоксифенил)этанола. ЖХ-МС [406.20 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3,4,5-трифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (37). IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.8; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 130; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 25; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 200.

Соединение примера 37 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3,4,5-трифторфенил)этанола. ЖХ-МС [402.20 (M+1)].

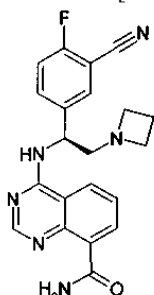
023821



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (38).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.8; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 113; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 140; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 280.

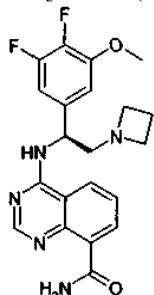
Соединение примера 38 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)этанола. ЖХ-МС [414.20 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-циано-4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (39).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 246; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 83; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 650.

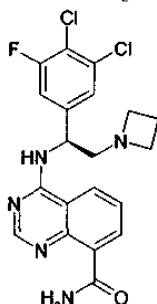
Соединение примера 39 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-циано-4-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [391.20 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (40).

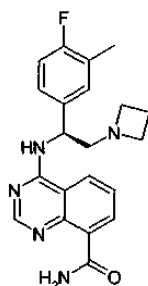
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 130; pS6 MDA-MB-468 [мкМ]: >10; Akt1 IC₅₀ [мкМ]: >1; Aurora B IC₅₀ [мкМ]: >1.

Соединение примера 40 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)этанола. ЖХ-МС [414.25 (M+1)].



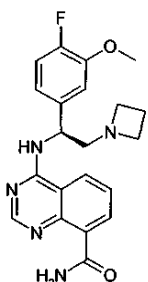
Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-фтор-4,5-дихлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (41).

Соединение примера 41 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-фтор-4,5-дихлорфенил)этанола. ЖХ-МС [434.20 (M+1)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-метилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (42). IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.6; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 32; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 23; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 120.

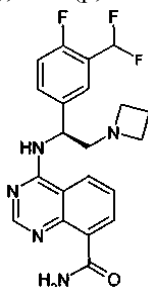
Соединение примера 42 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-метилфенил)этанола. ЖХ-МС [380.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.33 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 8.65 (dd, J = 11.3, 4.4 Гц, 2H), 8.59 (dd, J = 7.5, 1.3 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 13.8, 8.8 Гц, 1H), 3.15 (t, J = 6.9 Гц, 4H), 2.99 (dd, J = 11.8, 9.3 Гц, 1H), 2.71 (dd, J = 11.9, 5.4 Гц, 1H), 2.22 (d, J = 1.2 Гц, 3H), 1.92 (p, J = 6.9 Гц, 2H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (43).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 484; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 21; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 69.

Соединение примера 43 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-метоксифенил)этанола. ЖХ-МС [396.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.32 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.70 - 8.50 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.12 (dd, J = 11.3, 8.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 5.45 (dd, J = 13.9, 8.5 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.9 Гц, 4H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 11.9, 5.2 Гц, 1H), 1.91 (p, J = 6.9 Гц, 2H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-дифторметил-4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (44).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.7; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 41; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 7.3; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 75.

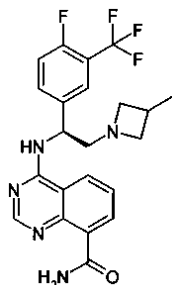
Соединение примера 44 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)этанола. ЖХ-МС [416.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.28 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.70 - 8.49 (m, 2H), 7.89 - 7.64 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 11.1, 7.7 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.60 - 2.72 (m, 9H), 1.97 (s, 2H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]-6-фторхиназолин-8-карбоновой кислоты (45).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.5; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 33; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 5.9; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 290.

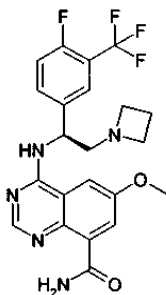
Соединение примера 45 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этанола и используя 6-фторпроизводное соединения D. ЖХ-МС [452.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.24 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 9.6, 2.9 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 1H), 5.46 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.17 (dd, J = 14.9, 7.1 Гц, 4H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 11.7, 5.9 Гц, 1H), 1.92 (p, J = 6.9 Гц, 2H).



Амид 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-2-(3-метилазетидин-1-ил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (46).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4.9; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 427; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 7.5; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 390.

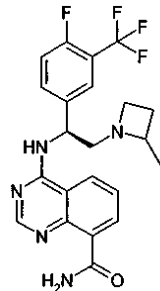
Соединение примера 46 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этанола и используя 3-метилазетидин. ЖХ-МС [448.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.26 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.61 (dd, J = 15.9, 7.8 Гц, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 5.49 (dd, J = 14.1, 8.0 Гц, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.39 (tt, J = 16.8, 8.5 Гц, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Гц, 3H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты (47).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.2; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 27; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 1.5; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 200.

Соединение примера 47 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этанола и используя 6-метоксипроизводное соединения D. ЖХ-МС [464.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.34 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 14.4, 8.0 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (dq, J = 17.2, 6.8 Гц, 5H), 3.02 (dd, J = 11.9, 8.8 Гц, 1H), 2.84 (dd, J = 11.9, 6.1 Гц, 1H), 1.94 (p, J = 6.9 Гц, 2H).

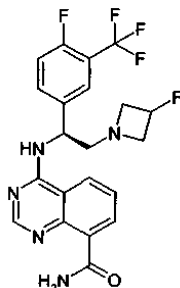


Амид 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (48).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 391; Akt1 IC₅₀ [нМ]: 11; Aurora B IC₅₀ [нМ]: 120.

Соединение примера 48 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этанола и используя 2-метилазетидин. ЖХ-МС [448.2 (M+1)].

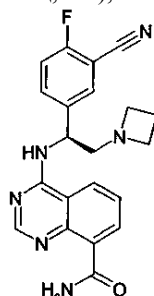
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.26 (s, 1H), 8.72 (dd, $J = 29.4, 7.8$ Гц, 1H), 8.60 (ddd, $J = 8.7, 7.9, 1.7$ Гц, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 3.03 - 2.61 (m, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.62 (dd, $J = 15.8, 8.6$ Гц, 1H), 1.07 (dd, $J = 47.8, 6.0$ Гц, 3H).



Амид 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-ил)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (49).

IC_{50} p70S6K [нМ]: 5; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 116; Akt1 IC_{50} [нМ]: 16; Aurora B IC_{50} [нМ]: 540.

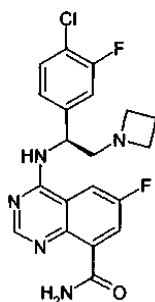
Соединение примера 49 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этанола и используя 3-фторазетидин. ЖХ-МС [452.2 (M+1)]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.26 (d, $J = 3.5$ Гц, 1H), 8.76 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.68 - 8.50 (m, 3H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.2, 5.2$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 3.3$ Гц, 1H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 5.54 (dd, $J = 14.0, 8.5$ Гц, 1H), 5.24-4.99 (m, 1H), 3.58 (ddd, $J = 24.2, 15.2, 6.9$ Гц, 2H), 3.25 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Гц, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 11.9, 9.2$ Гц, 1H), 2.90 (dd, $J = 11.9, 5.7$ Гц, 1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-циано-4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (50).

IC_{50} p70S6K [нМ]: 3.3; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 246; Akt1 IC_{50} [нМ]: 83; Aurora B IC_{50} [нМ]: 650.

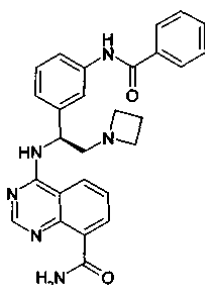
Соединение примера 50 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-5-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторбензонитрила. ЖХ-МС [391.2 (M+1)]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.27 (d, $J = 3.7$ Гц, 1H), 8.67 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 2H), 8.53 (d, $J = 10.3$ Гц, 1H), 8.02 (dd, $J = 6.2, 2.2$ Гц, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 3.7$ Гц, 1H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.48 (td, $J = 9.0, 2.9$ Гц, 1H), 5.51 - 5.35 (m, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 4H), 2.95 (dt, $J = 16.3, 8.1$ Гц, 1H), 2.78 (dd, $J = 11.9, 6.2$ Гц, 1H), 1.92 (p, $J = 7.0$ Гц, 2H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-фторфенил)этиламино]-6-фторхиназолин-8-карбоновой кислоты (51).

IC_{50} p70S6K [нМ]: 1; pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 64; Aurora B IC_{50} [нМ]: 54.

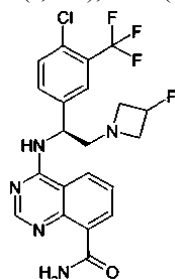
Соединение примера 51 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)этанола и используя 6-фторпроизводное соединения D. ЖХ-МС [418.2 (M+1)]. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Гц, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Гц, 1H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.63 (dd, $J = 9.4, 4.4$ Гц, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.28-2.09 (m, 2H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-бензоиламинофенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (52).

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 440; Aurora B IC₅₀ [мкМ]: >10.

Соединение примера 52 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-N-(4-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензамида. ЖХ-МС [467.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.68 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.55 (d, J = 48.2 Гц, 3H), 2.35 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (53).

Соединение примера 53 получали, следуя общей методике синтеза соединений А-Е, исходя из (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этанол и используя 3-фторазетидин. ЖХ-МС [468.2 (M+1)].

Биологическая активность.

Исследование фермента P70S6K.

Соединения-ингибиторы P70S6K разбавляли и помещали в 96-луночные планшеты. Затем к планшету с соединениями добавляли реакционную смесь, содержащую следующие компоненты, для иницирования ферментативной реакции; P70S6K (3 нМ, T412E мутантная, Millipore) смешивали с 24 мкМ АТФ в буфере для исследования, содержащем 100 мМ Hepes (pH 7,5), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,015% Brij и 1 мкМ субстратного пептида FITC-АНА-АКRRRLSSLRA-ОН (имеющего происхождение из последовательности рибосомного белка S6, FITC - флуоресцеин изотиоцианат, АНА - 6-аминогексановая кислота).

Реакционную смесь инкубировали в течение 90 мин при 25°C, затем добавляли 10 мМ EDTA для остановки реакции. Пропорцию субстрата и продукта (фосфорилированного) пептида анализировали на Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, используя давление -1,4 фунтов/кв. дюйм и входное и выходное напряжения - 3000 и - 700 соответственно. Пики продукта разделяли перед пиками субстрата на полученных хроматограммах.

Для оценки ингибирующего потенциала соединений, определяли IC₅₀-значения, как показано в разделе химического синтеза выше.

Анализ клеточной активности.

Клетки MDA-MB-468 выращивали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей глутамин, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) и 1X антибиотиками. Клетки поддерживали с делением 1:3 два раза в неделю.

Для анализа клетки помещали в планшеты за вечер до анализа при плотности 4000 клетки на лунку в черные покрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты. Клетки инкубировали в течение ночи (16-20 ч) в ростовой среде. Соединения в подходящей концентрации добавляли в лунки и инкубировали в течение 2 ч. Контроли включали: i) изотип, не являющийся первичным, ii) изотип кролика, iii) только йодид пропидия (красный) и iv) только анти-фосфо-S6 антитело (только зеленое). Затем клетки фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 15-20 мин при комнатной температуре, затем промывали 3 × 80 мкл PBS.

Добавляли 50 мкл 10% нормальной сыворотки козла (NGS) с 0.2% TritonX 100 в PBS и инкубировали в течение 30-60 мин при комнатной температуре. Анти-фосфо-S6 антитело разбавляли 1:800 2% NGS в 0.2% TritonX-100 и 30 мкл добавляли в подходящие лунки. Лунки инкубировали в течение ночи при 4°C. Затем лунки промывали 3 × 80 мкл PBS. Вторичное зеленое флуоресцентно-меченое антитело (Alexa Fluor® 488 F(ab')₂ фрагмент козьего антикроличьего IgG (H+L)), разбавляли 1:1500 в 2% NGS с помощью 0.2% TritonX-100 и 30 мкл добавляли в подходящие лунки, которые затем инкубировали в темно-

те при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем их промывали 4×80 мкл PBS. Йодид пропидия (1.5 мМ исходный раствор) разбавляли 1:1000 в PBS и 50 мкл добавляли в подходящие лунки и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте. Йодид пропидия не промывали. Планшеты считывали на приборе Acumen Explorer.

Красные и зеленые клеточные популяции определяли с использованием контролей. Затем подсчитывали количество зеленых клеток (pS6) и общее количество клеток (красных) и вычисляли процентное содержание зеленых клеток. Данные относительно процентного содержания положительных клеток откладывают по логарифмической шкале против концентрации соединений, и значения IC_{50} вычисляли из кривых доза-эффект.

Анализ киназы Aurora B.

Для измерения активности ингибиторов Aurora B в Caliper Life Sciences LC3000 использовали прибор для манипуляций с жидкостями TTP Mosquito, чтобы поместить 0.25 мкл ингибитора в подходящей концентрации в 100% ДМСО (для вычисления кривой доза-эффект) в каждую лунку в 384-луночном планшете. К этим реакционным компонентам добавляли до конечного объема 25 мкл:

0.1 нг/мкл GST-Aurora B (1-344 аминокислоты), (Carna Biosciences 05-102. N-терминальный GST слитый с His меченным INCEP, учётный номер Q96GD4).

10 мкМ АТФ (Fluka, 02055).

1 мМ DTT (Sigma, D0632).

1 мМ $MgCl_2$ (Sigma, M1028).

1 мкМ субстратный пептид (последовательность FITC-LRRASLG-(CONH₂), синтезированный с помощью устройства Tufts Peptide Synthesis.

100 мМ HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338).

0.015% Brij-35 (Sigma, B4184).

Реакционную смесь инкубировали в течение 90 мин при 25°C и затем прекращали путем добавления 70 мкл останавливающего буфера (100 мМ HEPES pH 7.5, 0.015% Brij-35, 10 мМ EDTA (Sigma, E7889)).

Планшет считывали на приборе Caliper LC 3000 в формате Off-Chip методом сдвига подвижности с использованием следующих параметров для 12-канального чипа: экранирующее давление - 1.8 фунт/кв. дюйм, входное напряжение - 2700, выходное напряжение - 1000. Эти условия давали возможность разделить нефосфорилированный субстрат и фосфорилированный пептидный продукт в виде отдельных пиков, позволяющих непосредственное измерение процентного превращения субстрата в продукт. Процентное превращение наносили на график против концентрации ингибитора для получения сигмоидальной кривой доза-эффект, из которой значение IC_{50} вычисляли с использованием XLFit для Microsoft Excel.

Анализ АКТ/ПКВ киназы.

Для измерения ингибирования АКТ в Caliper Life Sciences LC3000, использовали прибор для манипуляций с жидкостями TTP Mosquito, чтобы поместить 125 мкл ингибитора в подходящей концентрации в 100% ДМСО (для вычисления кривой доза-эффект) в каждую лунку в 384-луночном планшете. К этим реакционным компонентам добавляли до конечного объема 12.5 мкл:

0.1 нг/мкл His-AKT (пная длина), (Invitrogen, Part# P2999, Lot# 641228C).

160 мкМ АТФ (Fluka, 02055).

1 мМ DTT (Sigma, D0632).

1 мМ $MgCl_2$ (Sigma, M1028).

1 мкМ субстратный пептид (последовательность FITC-ANA-GRPRTSSFAEG-NH₂), синтезированный с помощью устройства Tufts Peptide Synthesis.

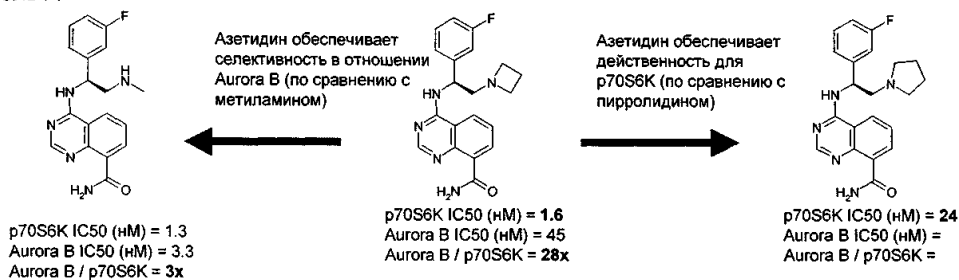
100 мМ HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338).

0.015 % Brij-35 (Sigma, B4184).

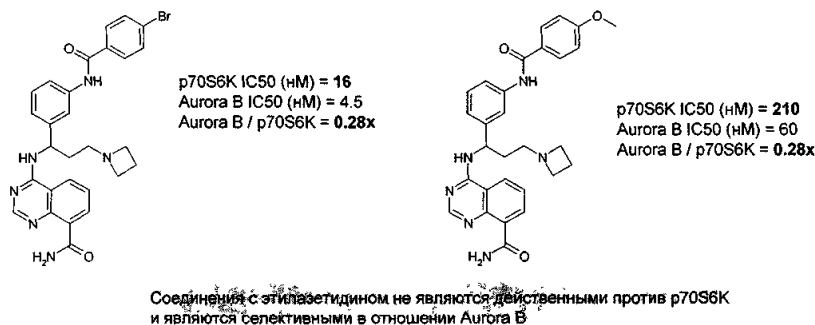
Реакционную смесь инкубировали в течение 90 мин при 25°C и затем прекращали путем добавления 70 мкл останавливающего буфера (100 мМ HEPES pH 7.5, 0.015 % Brij-35, 10 мМ EDTA (Sigma, E7889)).

Планшет считывали на приборе Caliper LC 3000 в формате Off-Chip методом сдвига подвижности, с использованием следующих параметров для 12-канального чипа: экранирующее давление -2.3 фунт/кв. дюйм, входное напряжение -500, и выходное напряжение -3000. Эти условия давали возможность разделить нефосфорилированный субстрат и фосфорилированный пептидный продукт в виде отдельных пиков, позволяющих непосредственное измерение процентного превращения субстрата в продукт. Процентное превращение наносили на график против концентрации ингибитора для получения сигмоидальной кривой доза-эффект, из которой вычисляли значение IC_{50} с использованием XLFit для Microsoft Excel.

Панель А

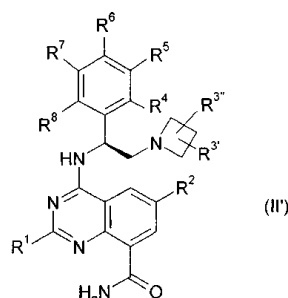


Панель В



ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II')



и/или его стереоизомеры или таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли каждого из них, включая их смеси во всех соотношениях, где

R¹, R² представляют собой H,

R³, R^{3'} независимо представляют собой H, LA или Hal,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ независимо представляют собой H, Hal, LA, OH, O(LA), CN,

R⁵, R⁶ вместе с фенильной группой, к которой они присоединены, могут образовывать 9-членную бициклическую кольцевую систему, где 2 из нефенильных атомов углерода могут быть независимо заменены на O, где образовавшийся с помощью R⁵ и R⁶ цикл может быть незамещенным или моно- или дизамещен Hal или LA,

один из R⁵, R⁶, R⁷ может представлять собой CONH(Ar1), NHCO(Ar1), в то время как другие два из R⁵, R⁶, R⁷ не являются CONH(Ar1), NHCO(Ar1),

Ar1 представляет собой моноциклический ароматический гомоцикл, который означает фенил,

LA представляет собой неразветвлённый или разветвлённый, линейный алкил, который содержит 1, 2, 3 или 4 C атома, где 1, 2 или 3 H атома могут быть заменены на Hal, и

Hal представляет собой F, Cl или Br.

2. Соединение по п.1, которое соответствует формуле (II'), или его стереоизомеры или таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли каждого из них, включая их смеси во всех соотношениях, где не определенные подробно остатки имеют значения, указанные для формулы (II'), но где

в подформуле 1 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ независимо представляют собой H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃,

в подформуле 2 R³, R^{3'} независимо представляют собой H или F,

в подформуле 3 R⁴, R⁸ независимо представляют собой H, F или Cl,

в подформуле 4 R⁵, R⁷ независимо представляют собой H, F, Cl, Br, CN, метокси или CF₃,

в подформуле 5 R⁵, R⁶ вместе с фенильной группой, к которой они присоединены, образуют бензо-1,2-диоксолил, атом углерода которого, связывающий с помощью мостика два атома кислорода, может быть незамещен или моно- или дизамещен F или метилом,

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-фтор-4,5-дихлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-метилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-дифторметил-4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-2-(3-метилазетидин-1-ил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-ил)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-циано-4-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-фторфенил)этиламино]-6-фторхиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-бензоиламинофенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

амид 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты;

и/или его стереоизомеры или таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли каждого из них, включая их смеси во всех соотношениях.

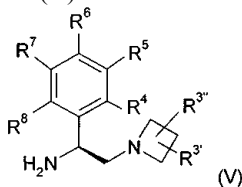
4. Композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении р70S6K, которая содержит соединение по любому из пп.1-3, и/или его стереоизомеры или таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли каждого из них, включая их смеси во всех соотношениях, в качестве активного ингредиента, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

5. Применение соединения по любому из пп.1-3, и/или его стереоизомеров или таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей каждого из них, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний.

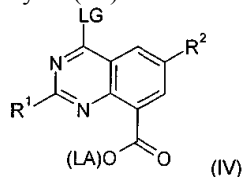
6. Применение по п.5, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой злокачественное новообразование.

7. Применение по п.6, где злокачественное новообразование выбрано из группы, включающей рак мозга, легкого, толстой кишки, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, рак мочевого пузыря, рак желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, ренальный рак, рак почки, печени, яичника, предстательной железы, колоректальный рак, рак матки, ректальный рак, рак пищевода, рак яичка, гинекологический рак, рак щитовидной железы или меланомы, гематологические злокачественные опухоли, такие как острая миелоцитарная лейкемия, множественная миелома, хронический миелолейкоз, миелоидный клеточный лейкоз, глиома, Саркома Капоши.

8. Способ получения соединений формулы (II'), где все заместители имеют значения, указанные для формулы (II') в п.1, где соединение формулы (V)

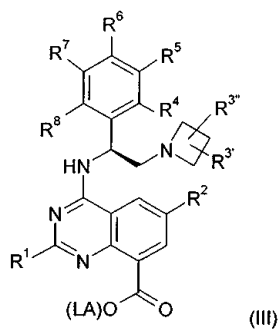


вводят в реакцию с соединением формулы (IV)



где LG означает уходящую группу, с получением эфира карбоновой кислоты, представленного соединением формулы (III)

023821



которое затем превращают в карбоксамид, представленный соединением формулы (III).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
