

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033655**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.13

(21) Номер заявки
201792187

(22) Дата подачи заявки
2013.11.27

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 253/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАХИНАЗОЛИН КАРБОКСАМИДА

(31) 61/731,075

(32) 2012.11.29

(33) US

(43) 2018.02.28

(62) 201500573; 2013.11.27

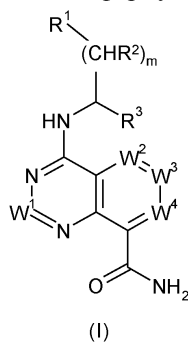
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Хак Бейярд Р., Лань Руокси, Потник
Джастин, Дизелм Лизбет Селест,
Кронин Марк У. Джр., Неагу
Константин, Чэнь Сяолин, Буавен
Рок, Джонсон Тереса Л., Гоутопулос
Андреас (US)**

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

(56) WO-A1-2010093419
WO-A1-2012013282
WO-A1-2012016001
WO-A1-2012069146
WO-A1-2004014873

(57) Новые производные азахиназолин карбоксамида формулы (I)



где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, определенные выше, представляют собой p70S6K ингибитор и могут применяться, в частности, для лечения гиперпролиферативных нарушений.

033655 B1

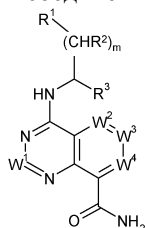
033655 B1

Родственная заявка

В настоящей заявке заявляется приоритет предварительной заявки США 61/731075, поданной 29 ноября 2012 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, как описано ниже, и/или их физиологически приемлемым солям. Соединения формулы (I) можно использовать в качестве p70S6K ингибиторов. Другие аспекты изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), и применение соединений формулы (I) для лечения гиперпролиферативных нарушений.

Уровень 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 and II, Academic Press, San Diego, CA). 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 & Hunter, 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 серин-треонин 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 PKCξ Akt непосредственно фосфорилирует и инактивирует TSC2, таким образом активируя mTOR. Дополнительно исследования с мутантными аллелями p70S6K, которые ингибируются вортманнином, но не рапамицином, свидетельствует о 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, яв-

ляется важным для их регуляции на трансляционном уровне.

Дополнительно к его вовлечению в трансляцию активация p70S6K также задействована в контроле клеточного цикла, дифференциацию нейронных клеток, регуляцию подвижности клеток и клеточную ответную реакцию, что является важным при метастазировании опухолей, иммунном ответе и восстановлении ткани. Антитела к p70S6K отменяют митогенный ответ, запускающий вход 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 последствия ингибирования продукции гиперфосфорилированной, активированной формы p70S6K.

Роль для 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 сопровождается 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 in 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. Barlund и др., Cancer Res. 60: 5340-5346 (2000)). 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, опухолевый 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 закрывают инактивирующие LKB1 мутации.

p70S6K вовлечен в метаболические заболевания и нарушения. Было описано, что отсутствие p70S6K защищает от возрастного и индуцированного 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, WO 10/093419 и WO 12/069146.

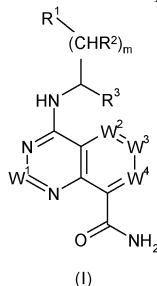
Помимо всего прочего аурора-киназы модулируют прохождение клетки через клеточный цикл и митоз. Характерными признаками физиологии злокачественных клеток являются патологические изменения нормального прохождения через клеточный цикл и митоз. Было показано, что некоторые соединения, которые ингибируют аурора-киназы, также связаны с ослабленным выравниванием хромосом, ослаблением контрольной точки митоза, полиплоидии, и последующей клеточной гибели. Более специфически, было показано, что ингибирование Аурора В киназы вызывает нейтропению в качестве дозозимитирующей токсичности в некоторых клинических исследованиях (Dag и др., Mol Cancer Ther 9: 268-278 (2010)). Дополнительно ингибирование Аурора В киназы может являться нецелевым эффектом для АТФ-конкурентных ингибиторов киназы. Также полагают, что эти ингибиторы Аурора В киназы проявляют нейтропению в качестве дозозимитирующей токсичности, вызываемую ингибированием аурора, и, следовательно, имеют ограниченное терапевтическое окно. Кроме того, некоторые ингибиторы аурора киназы также могут индуцировать полиплоидию в нормальных эпителиальных клеточных культурах молочной железы, таким образом, повышая проблемы побочных долгосрочных симптомов болезни.

Таким образом, полагают, что p70S6K ингибиторы, которые по существу избавляют от или существенно уменьшают ингибирование Аурора В киназы, имеют специальные перспективы для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование, путем уменьшения нейтропении в качестве дозозимитирующей токсичности и, следовательно, улучшая терапевтическое окно для этих соединений. Кроме того, полагают, что p70S6K ингибиторы, которые также ингибируют киназу Akt (расположенную против хода транскрипции p70S6K в PI3K пути), обеспечивают более эффективное "выключение" PI3K пути (Choo и др., PNAS USA 105(45): 17414-9 (2008)) и предоставляют возможность для захвата любой активации Akt петли обратной связи (Tamburini и др., Blood 111: 379-82 (2008)).

Сущность изобретения

Задачей изобретения является обеспечение новых соединений, обладающих ценными свойствами, в особенности тех, которые можно использовать для приготовления лекарственных средств. Неожиданно было обнаружено, что соединения в соответствии с изобретением и их соли обладают чрезвычайно ценными фармакологическими свойствами, и при этом хорошо переносятся. В частности, они действуют в качестве р70S6K ингибиторов и, необязательно, в качестве Акт ингибиторов.

В одном аспекте изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



где
 каждый W^1 , W^2 , W^3 , W^4 независимо представляет собой N или CH, где по меньшей мере один из W^1 , W^2 , W^3 или W^4 представляет собой N;
 R^1 представляет собой Ag или Het¹;
 каждый R^2 , R^4 , R^5 независимо представляет собой Y;
 R^3 представляет собой Y или $-(CH_2)_p-NR^4R^5$;
 R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым каждый присоединен, могут образовывать $-(CH_2)_n-NY-(CH_2)_p$;
 R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым каждый присоединен, могут образовывать $-(CY_2)_q$;
 Y представляет собой H или A;
 A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-10 атомов углерода, в котором 1-7 атомов водорода могут быть заменены независимо друг от друга Hal;
 Ag представляет собой ненасыщенный или ароматический моно- или бициклический карбоцикл, имеющий 3-10 атомов углерода, который может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NY, NYSO₂Y, NY, NO₂, OCN, SCN, SH, необязательно замещенный фенил и Het¹;
 Het¹ представляет собой ненасыщенный или ароматический моно- или бициклический гетероцикл, имеющий 2-10 атомов углерода и 1-4 атомами N, O и/или S, который может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NY, NYSO₂Y, NY, NO₂, OCN, SCN, SH, необязательно замещенный фенил и Het²;
 Het² представляет собой необязательно замещенный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический моноциклический 5-6-членный гетероцикл, имеющий 2-5 атомов углерода и 1-3 атома N, O и/или S;
 Hal представляет собой F, Cl, Br или I;
 m представляет собой 0 или 1;
 каждый n или p независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3 и
 q представляет собой 2, 3, 4, 5 или 6;
 и/или его физиологически приемлемую соль.

Подробное описание изобретения

В контексте настоящего изобретения определение соединения включает его фармацевтически приемлемые производные, сольваты, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

Термин "фармацевтически приемлемые производные" обозначает, например, соли соединений в соответствии с изобретением и так называемые пролекарства соединений. Термин "сольваты" соединений обозначает аддукцию молекул инертного растворителя на соединениях, которые образуются благодаря их взаимным силам притяжения. Сольваты представляют собой, например, моно- или дигидраты или алкоголяты. Изобретение также охватывает сольваты солей соединений в соответствии с изобретением. Термин "пролекарство" обозначает соединения в соответствии с изобретением, которые были модифицированы, например, алкильными или ацильными группами, сахарами или олигопептидами и которые быстро расщепляются в организме с образованием эффективных соединений в соответствии с изобретением. Они также включают биоразлагаемые полимерные производные соединений в соответствии с изобретением, как описано, например, в Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Подобным образом, также возможно для соединений согласно изобретению находиться в форме любого желательного пролекарства, такого как, например, сложные эфиры, карбонаты, карбаматы, мочевины, амиды или фосфаты, в этих случаях фактически биологически активная форма высвобождается только посредством метаболизма. Любое соединение, которое может быть превращено in-vivo с обеспечением биологически активного агента (то есть соединений согласно изобретению) представляет собой пролекарство в пределах объема и сущности

изобретения. Различные формы пролекарств известны и описаны в данной области техники (например, Wermuth CG и др., раздел 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996; Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985; Bundgaard H, раздел 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991). Указанные ссылки включены в настоящую заявку в качестве ссылки. Также известно, что химические вещества превращаются в организме в метаболиты, которые могут, если это является подходящим, проявлять желательный биологический эффект - при некоторых обстоятельствах даже еще в более выраженной форме. Любое биологически активное соединение, которое превращается *in-vivo* путем метаболизма из любого из соединений в соответствии с изобретением, представляет собой метаболит в пределах объема и сущности изобретения.

Соединения в соответствии с изобретением могут находиться в форме их изомеров двойной связи как чистые E или Z изомеры, или в форме смесей этих изомеров двойной связи. Если возможно, то соединения в соответствии с изобретением могут быть представлены в форме таутомеров, таких как кето-енольные таутомеры. Охватываются все стереоизомеры соединений в соответствии с изобретением, либо в смеси или в чистой или по существу чистой форме. Соединения в соответствии с изобретением могут иметь ассиметричные центры на любом из атомов углерода. Следовательно, они могут существовать в форме их рацематов, в форме чистых энантиомеров и/или диастереоизомеров или в форме смесей этих энантиомеров и/или диастереоизомеров. Смеси могут иметь любой желательный процентный состав стереоизомеров. Таким образом, например, соединения в соответствии с изобретением, которые имеют один или несколько центров хиральности и которые встречаются в виде рацематов или в виде смеси диастереомеров, могут быть разделены на фракции с помощью методов, известных *per se*, на их оптически чистые изомеры, то есть энантиомеры или диастереоизомеры. Разделение соединений в соответствии с изобретением можно осуществлять путем колоночного разделения на хиральных или нехиральных фазах или путем перекристаллизации из необязательно оптически активного растворителя или путем применения оптически активной кислоты или основания или путем дериватизации с оптически активным реагентом, таким как, например, оптически активный спирт, и последующей элиминации радикала.

Изобретение также относится к смесям соединений в соответствии с изобретением, например смесям двух диастереоизомеров, например, в соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 или 1:1000. Они особенно предпочтительно представляют собой смеси стереоизомерных соединений.

Номенклатура, как используется в настоящей заявке для определения соединений, в особенности соединений в соответствии с изобретением, в целом основывается на правилах организации ИЮПАК для химических соединений и в особенности органических соединений. Термины, указанные для пояснения вышеприведенных соединений в соответствии с изобретением всегда, если специально не указано иначе в описании и пунктах формулы, имеют следующие значения:

Термин "незамещенный" обозначает, что соответствующий радикал, группа или компонент не имеет заместителей. Термин "замещенный" обозначает, что соответствующий радикал, группа или компонент имеет один или несколько заместителей. Если радикал имеет множество заместителей, и указан выбор различных заместителей, то заместители выбирают независимо друг от друга и они могут не быть идентичными. Даже если радикал имеет множество специфически-обозначенного заместителя (например, Y₂ или YY), интерпретация такого заместителя может отличаться друг от друга (например, метил и этил). Соответственно, следует принять во внимание, что множественное замещение любым радикалом в соответствии с изобретением может вовлекать идентичные или различные радикалы. Следовательно, если индивидуальные радикалы встречаются несколько раз в соединении, то радикалы принимают указанные значения, независимо друг от друга. В случае множественного замещения, радикал может альтернативно обозначаться как R', R'', R''', R'''' и т.д.

Термины "алкил" или "А" относятся к ациклическим насыщенным или ненасыщенным углеводородным радикалам, которые могут быть разветвленными или неразветвленными и предпочтительно имеют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, то есть C₁-C₁₀-алкилы. Примерами подходящих алкильных радикалов являются метил, этил, н-пропил, изопропил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-или 1,2,2-триметилпропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-, 2- или 3-метилпентил, н-гексил, 2-гексил, изогексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, н-ундецил, н-додецил, н-тетрадецил, н-гексадецил, н-октадецил, н-икозанил, н-докозанил.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения А представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-10 атомов углерода, в котором 1-7 атомов водорода могут быть заменены независимо друг от друга Hal. Более предпочтительно А представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-6 атомов углерода, в котором 1-4 атомов могут быть заменены независимо друг от друга Hal. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения А представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-4 атомов углерода, в котором 1-3 Н атома могут быть заменены независимо друг от друга Hal. Является предпочтительным, что А представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-4 атомов углерода, в котором 1-3 Н атома могут быть заменены независимо друг от друга F и/или Cl. Особенно предпочтительно

представляет собой C_{1-4} -алкил. C_{1-4} -алкильный радикал представляет собой, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, трет-бутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пentaфторэтил, 1,1,1-трифторэтил или бромметил, в особенности метил, этил, пропил или трифторметил. Следует понимать, что соответствующее обозначение А является независимым друг от друга в любом радикале в соответствии с изобретением.

Термины "карбоцикл" или "карбоциклил" для целей настоящего изобретения относятся к моно- или полициклическим углеводородным системам из 3-14 кольцевых атомов, предпочтительно 4-10 кольцевых атомов, более предпочтительно 6-8 атомов углерода. Циклическая система может быть насыщенной, моно- или полиненасыщенной, или ароматической.

Термин "арил" или "карбоарил" для целей настоящего изобретения относится к моно- или полициклическим ароматическим углеводородным системам, имеющим 3-14, предпочтительно 4-10, более предпочтительно 6-8 атомов углерода, которые могут быть необязательно замещены. Термин "арил" также включает системы, в которых ароматический цикл также является частью би- или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, например, где ароматический цикл конденсирован с арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, как определено в настоящей заявке, с помощью любого желательного и возможного кольцевого члена арильного радикала. Связывание соединений общей формулы (I) может осуществляться с помощью любого возможного кольцевого члена арильного радикала. Примерами подходящих арильных радикалов являются фенил, бифенил, нафтил, 1-нафтил, 2-нафтил и антраценил, но также инданил, инденил или 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Предпочтительными карбоарилами в соответствии с изобретением являются необязательно замещенный фенил, нафтил и бифенил, более предпочтительно необязательно замещенный моноциклический карбоарил, имеющий 6-8 атомов углерода, наиболее предпочтительно необязательно замещенный фенил.

В варианте осуществления изобретения карбоцикл, включая, но не ограничиваясь только ими, карбоарил, определяется как "Ar". Примерами подходящих Ar радикалов являются фенил, о-, м- или п-толил, о-, м- или п-этилфенил, о-, м- или п-пропилфенил, о-, м- или п-изопропилфенил, о-, м- или п-трет-бутилфенил, о-, м- или п-гидроксифенил, о-, м- или п-метоксифенил, о-, м- или п-этоксифенил, о-, м- или п-фторфенил, о-, м- или п-бромфенил, о-, м- или п-хлорфенил, о-, м- или п-сульфонамидофенил, о-, м- или п-(N-метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диметилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N-этил-N-метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диэтилсульфонамидо)фенил, в особенности 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дибромфенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, п-йодфенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 4-хлор-3-фторфенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, 4-хлор-3-фторфенил, 4-хлор-3-трифторметилфенил, 4-хлор-3-метоксифенил, 3-циано-4-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил.

Ar предпочтительно представляет ненасыщенный или ароматический моно- или бициклический карбоцикл, имеющий 3-10 атомов углерода, который может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NY, NYO₂Y, NYO₂, OCN, SCN, SH, необязательно замещенный фенил и Het¹. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения, Ar представляет собой моноциклический арил, имеющий 4-8 атомов углерода, который может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, OY или CN. Наиболее предпочтительно, когда Ar представляет собой фенил, который может быть моно- или дизамещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, OA или CN. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения, Ar представляет собой фенил, который дизамещен Hal и A.

Термины "гетероцикл" или "гетероциклил" для целей настоящего изобретения относятся к моно- или полициклической системе 3-14 кольцевых атомов, предпочтительно 4-10 кольцевых атомов, более предпочтительно 4-8 кольцевых атомов, состоящей из атомов углерода и 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными, в частности азот, кислород и/или сера. Циклическая система может быть насыщенной, моно- или полиненасыщенной, или ароматической. В случае циклической системы, состоящей из по меньшей мере двух колец, кольца могут быть конденсированными или спиро или связанными другим образом. Такие гетероциклил радикалы могут быть связаны с помощью любого кольцевого члена. Термин "гетероциклил" также включает системы, в которых гетероцикл является частью би- или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, например, где гетероцикл конденсирован с арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, как определено в настоящей заявке, с помощью любого желательного и возможного кольцевого члена гетероциклического радикала. Связывание с соединениями общей формулы (I) может осуществляться с помощью любого возможного кольцевого члена гетероциклического радикала. Примерами подходящих гетероциклических радикалов являются пирролидинил, тиопирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, оксадиазолил, фурил имидазолидинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил.

Термин "гетероарил" для целей настоящего изобретения относится к 1-15, предпочтительно 1-9, наиболее предпочтительно 5-, 6- или 7-членному моно- или полициклическому ароматическому углеводородному радикалу, который содержит по меньшей мере 1, где подходящие также 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, предпочтительно азот, кислород и/или сера, где гетероатомы являются идентичными или разными. Предпочтительно, количество атомов азота составляет 0, 1, 2, 3 или 4, и атомы кислорода и серы независимо друг от друга представляют собой 0 или 1. Термин "гетероарил" также включает системы, в которых ароматический цикл является частью би- или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, такой как, где ароматический цикл конденсирован с арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, как определено в настоящей заявке, с помощью любого желательного и возможного кольцевого члена гетероарильного радикала. Связывание с соединениями общей формулы (I) может осуществляться с помощью любого возможного кольцевого члена гетероарильного радикала. Примерами подходящего гетероарила являются пирролил, тиенил, фурил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, имидазолил, тиазолил, триазинил, тетразолил, фталазинил, индазолил, индолизинил, хиноксалинил, хинозазолил, птеридинил, карбазолил, феназинил, феноксазинил, фенотиазинил и акридинил.

Является предпочтительным, что гетероарил в рамках "Het¹" представляет ненасыщенный или ароматический моно- или бициклический гетероцикл, имеющий 2-10 атомов углерода и 1-4 атома N, O и/или S, который может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO₂Y, SO₂NY, NYSO₂Y, NYY, NO₂, OCN, SCN, SH, необязательно замещенный фенил и Het². В более предпочтительном варианте осуществления изобретения Het¹ представляет собой моноциклический гетероарил, имеющий 4-8 атомов углерода и 1-3 атома N, который может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A или OA. Наиболее предпочтительно, что Het¹ представляет собой пиридил, который может быть моно- или дизамещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal, A или OA. Особенно предпочтительно Het¹ представляет собой пиридил, который может быть моно- или дизамещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы Hal или A. Следует понимать, что соответствующее обозначение Het¹ является независимым друг от друга в любом радикале в соответствии с изобретением.

Является предпочтительным, что гетероарил в рамках "Het²" представляет собой необязательно замещенный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический моноциклический 5-6-членный гетероцикл, имеющий 2-5 атомов углерода и 1-3 атома N, O и/или S. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения Het² представляет собой насыщенный, ненасыщенный или ароматический моноциклический 5-6-членный гетероцикл, имеющий 2-5 атомов углерода и 1-2 N, O и/или S atoms.

Термин "галоген", "атом галогена", "галогеновый заместитель" или "Hal" для целей настоящего изобретения относится к одному или, если это является подходящим, к множеству атомов фтора (F, фтор), брома (Br, бром), хлора (Cl, хлор) или йода (I, йод). Обозначения "дигалоген", "тригалоген" и "пергалоген" относятся соответственно к двум, трем и четырем заместителям, где каждый заместитель независимо может быть выбран из группы, включающей фтор, хлор, бром и йод. Галоген предпочтительно обозначает атом фтора, хлора или брома. Фтор и хлор являются особенно предпочтительными, в особенности, когда галогены замещены на алкильной (галоалкил) или алкокси группе (например, CF₃ и CF₃O). Следует понимать, что соответствующее обозначение Hal является независимым друг от друга в любом радикале в соответствии с изобретением.

В определенных вариантах осуществления, изобретение обеспечивает соединение формулы I, где каждый из W¹, W², W³, W⁴ представляет собой независимо друг от друга N или CH, но при условии, что только один из W¹, W², W³ или W⁴ представляет собой N. Другими словами, любой из W¹, W², W³ или W⁴ представляет собой N, в то время как соответствующие три другие радикалы представляют собой CH. В определенных вариантах осуществления W¹ представляет собой N, и W², W³, W⁴ представляют собой CH. В определенных вариантах осуществления W² представляет собой N и W¹, W³, W⁴ представляют собой CH.

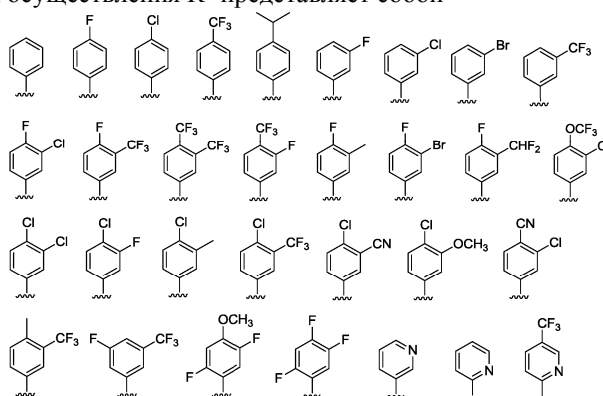
В определенных вариантах осуществления, R¹ представляет собой Ar. В определенных вариантах осуществления R¹ представляет собой Het¹.

В определенных вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил, нафтил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3,3,0]бициклооктанил, [4,3,0]бициклононанил, [4,4,0]бициклодеканил, [2,2,2]бициклооктанил, флуоренил, инданил, тетрагидронафтил, акридинил, азицинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, NH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуран [2,3-б]тетрагидрофуран, фуранил, фуразинил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3Н-индолил, изоиндолинил, изоиндоленил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохино-

линил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил; - 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразилидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридогтазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадазолил, 1,2,4-тиадазолил, 1,2,5-тиадазолил, 1,3,4-тиадазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазилил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, оксетанил, азетидинил, или ксантенил; каждый из которых необязательно замещен.

В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен.

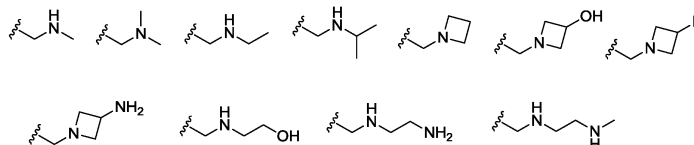
В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой



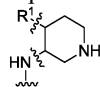
В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-10 атомов углерода, в котором 1-7 атомов водорода могут быть заменены независимо друг от друга Hal.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-(CH_2)_p-NR^4R^5$. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2-NR^4R^5$.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой H



В определенных вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым каждый присоединен, образуют $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_p$. В определенных вариантах осуществления группа представляет собой



В определенных вариантах осуществления R^4 , R^5 радикалы согласно настоящему изобретению, составляют A, или вместе обозначают $-(CY_2)_q$. В определенных вариантах осуществления, R^4 , R^5 вместе обозначают $-(CY_2)_q$. В определенных вариантах осуществления $-(CH_2)_q$. В определенных вариантах осуществления R^4 , R^5 вместе обозначают $-(CY_2)_3$.

В аспекте изобретения Y представляет собой H или A. Следует понимать, что соответствующее обозначение Y является независимым друг от друга в любом радикале в соответствии с изобретением.

В определенных вариантах осуществления m равен 0 или 1. В определенных вариантах осуществления n равен 1 или 2.

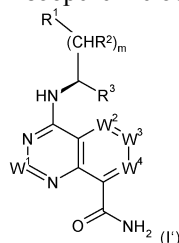
В определенных вариантах осуществления p представляет собой 1 или 2. В определенных вариантах осуществления p равно 1. Следует понимать, что соответствующее обозначение p является независимым друг от друга в любом радикале в соответствии с изобретением.

В определенных вариантах осуществления q представляет собой 3, 4 или 5. В определенных вариантах осуществления q представляет собой 3 или 4. В определенных вариантах осуществления q равно 3.

Таким образом, объектом изобретения являются соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один из вышеуказанных радикалов имеет любое из значений, предпочтительно реализуемое любым предпочтительным вариантом осуществления, как описано выше. Радикалы, которые подробно не поясняются в контексте любого варианта осуществления формулы (I), ее подформулы или других таких ра-

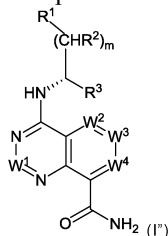
дикалов, должны рассматриваться как представляющие любые соответствующие назначения согласно формуле (I), как описано в настоящей заявке ниже, для решения задач изобретения. Это обозначает, что вышеуказанные радикалы могут принимать все обозначенные значения, как каждое описано в предшествующих или последующих абзацах настоящего описания, независимо от изложенного контекста, включая, но не ограничиваясь только ими, любые предпочтительные варианты осуществления изобретения. В особенности следует понимать, что любой вариант осуществления определенного радикала можно комбинировать с любым вариантом осуществления одного или нескольких других радикалов.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (I')



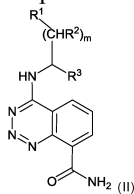
где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные выше и описанные в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или его физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (I'')



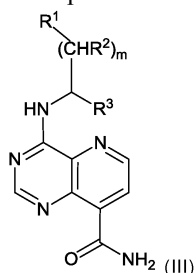
где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные выше и описанные в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или его физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (II)



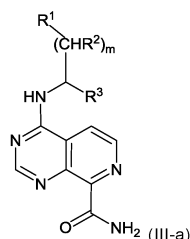
где R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные выше и описанные в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или его физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (III)



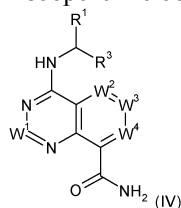
где R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные выше и описанные в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или его физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (III-a)



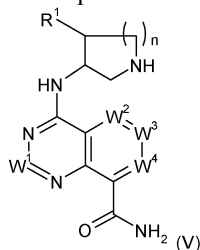
где R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные выше и описанные в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или их физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (IV)



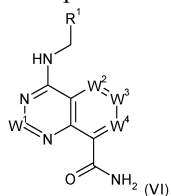
где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^3 и n имеют значения, как определено выше и описано в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или их физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (V)



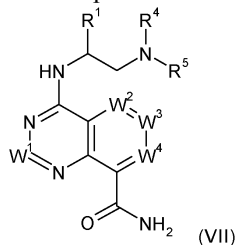
где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^3 и n имеют значения, как определено выше и описано в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или их физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VI)



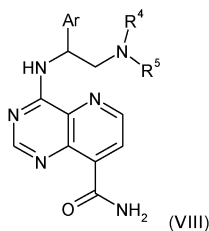
где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено выше и описано в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или их физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VII)



где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено выше и описано в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или их физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII)



где R^4 , R^5 и Ar имеют значения, как определено выше и описано в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации; и/или их физиологически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где R^4 представляет собой метил и R^5 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где R^4 и R^5 вместе с азотом образуют азетидиновое кольцо.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где Ar представляет собой фенил, замещенный одним или двумя из галогена или галоалкила. В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где Ar представляет собой фенил, замещенный одним или двумя из Cl или CF_3 . В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где Ar представляет собой фенил, замещенный одним Cl и одним CF_3 . В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где Ar представляет собой фенил, замещенный двумя CF_3 .

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где R^4 представляет собой метил и R^5 представляет собой H. В дальнейшем варианте осуществления Ar представляет собой фенил, замещенный одним или двумя галогенами или галоалкилами. В дальнейшем варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение формулы (VIII), где Ar представляет собой фенил, замещенный пара Cl и мета CF_3 .

В определенных вариантах осуществления каждый из W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 и m имеет значения, как определено выше и описано в вариантах осуществления, классах и подклассах выше и далее в настоящей заявке, отдельно или в комбинации.

В определенных вариантах осуществления изобретение обеспечивает соединение, выбранное из 1-76, представленных в примерах.

Производные азахиназолин карбоксамида в соответствии с формулой (I) и исходные вещества для их получения, соответственно, получают с помощью способов, известных per se, как описано в литературе (например, в стандартных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методы органической химии], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), то есть в условиях реакции, которые известны и приемлемы для указанных реакций.

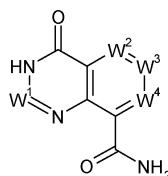
Также при этом можно использовать варианты, которые известны per se, но о которых здесь подробно не упоминается. Если это является желательным, то исходные вещества также могут образовываться in situ путем оставления их в нерастворенном состоянии в неочищенной реакционной смеси, но сразу в дальнейшем их превращают в соединение в соответствии с изобретением. С другой стороны, возможно осуществлять реакцию поэтапно.

Реакцию обычно осуществляют в инертном растворителе. Примерами подходящих инертных растворителей являются, например, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, n-пропанол, n-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как этилен гликоль монометиловый или моноэтиловый эфир, этилен гликоль диметиловый эфир (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметил сульфоксид (ДМСО); сероуглерод; карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота или трифторуксусная кислота (TFA); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей. Особенно предпочтительным является ДМФА, TFA, H_2O , ТГФ, трет-бутанол, трет-амиловый спирт, триэтиламин или диоксан.

В зависимости от применяемых условий, продолжительность реакции находится в интервале от нескольких минут до 14 дней, температура реакции находится в интервале приблизительно от -30 до $140^\circ C$, обычно в интервале от -10 до $130^\circ C$, предпочтительно от 0 до $100^\circ C$.

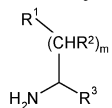
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который включает стадии:

(a) взаимодействие соединения формулы (IX)



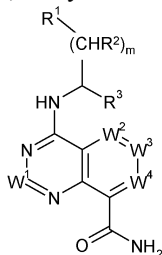
(IX)

где W^1 , W^2 , W^3 и W^4 имеют значения, как указано выше, с соединением формулы (X)



(X)

где R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, как указано выше, получая соединение формулы (I)



(I)

где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, как указано выше, и необязательно

(б) превращение основания или кислоты соединения формулы (I) в его соль.

Производные азахиназолин карбоксамида формулы (I) доступны посредством пути, описанного выше. Исходные вещества, включая соединения формул (IX) и (X), известны специалистам в данной области техники, или их легко можно получить с помощью известных методов. Следовательно, любое соединение формул (IX) и (X) может быть очищено, обеспечено в виде промежуточного продукта и использоваться в качестве исходного вещества для получения соединений формулы (I).

На последней стадии способов, описанных выше, необязательно обеспечивают соль соединений в соответствии с формулой (I). Соединения, раскрытые в изобретении, могут использоваться в своей заключительной, несолевой форме. С другой стороны, настоящее изобретение также относится к применению таких соединений в форме их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть получены с помощью разнообразных органических и неорганических кислот и оснований в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Фармацевтически приемлемые формы солей соединений согласно изобретению готовят, главным образом, при использовании традиционных способов. В случае, если соединение согласно изобретению содержит группу карбоновой кислоты, то его приемлемая соль может быть образована с помощью реакции соединения с приемлемым основанием для получения соответствующей соли присоединения основания. Примерами таких оснований являются гидроксиды щелочных металлов, включая гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития; гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие, как гидроксид бария и гидроксид кальция; алкоксиды щелочных металлов, например, этанолят калия и пропанолят натрия; а также различные органические основания, такие, как пиперидин, диэтаноламин и N-метилглутамин. Сюда также включены соли алюминия соединений согласно изобретению. Для большинства соединений согласно изобретению является предпочтительным, что соли присоединения кислоты образуются путем обработки указанных соединений фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами, например, гидрогалогенидами, такими, как гидрохлорид, гидробромид или гидройодид; другими минеральными кислотами, и их соответствующими солями, такими как сульфат, нитрат или фосфат и др.; и алкил- и моноарилсульфонатами, такими как этансульфонат, толуолсульфонат и бензолсульфонат; и другими органическими кислотами и их соответствующими солями, такими как ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат, аскорбат и др. Таким образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений согласно изобретению включают следующие соли, но не ограничиваясь только ими: ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, галактат (из слизи кислоты), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изетионат, изобутират, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрофосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфат,

фосфонат, фталат.

По отношению к указанному выше, можно отметить, что выражения "фармацевтически приемлемая соль" и "физиологически приемлемая соль", которые используются взаимозаменяемо в настоящей заявке, в данном контексте обозначают активный компонент, который содержит соединение в соответствии с изобретением в форме одной из его солей, в особенности, если эта солевая форма придает улучшенные фармакокинетические свойства активному компоненту по сравнению со свободной формой активного компонента или любой другой солевой формой активного компонента, используемой ранее. Фармацевтически приемлемая солевая форма активного компонента также может обеспечивать этому активному компоненту впервые желательное фармакокинетическое свойство, которым он ранее не обладал и может даже положительно влиять на фармакодинамику этого активного компонента по отношению к его терапевтической эффективности в организме.

Объектом настоящего изобретения также является применение соединений в соответствии с формулой (I) и/или их физиологически приемлемых солей для модуляции и предпочтительно ингибирования активности р70S6 киназы. Термин "модуляция" представляет собой любое изменение в р70S6K-опосредованной передаче сигналов, которое основывается на действии специфических соединений в соответствии с изобретением, способных взаимодействовать с р70S6K мишенью, таким образом, что становится возможным распознавание, связывание и ингибирование. Термин "ингибирование" представляет собой любое уменьшение р70S6K активности, которое основывается на действии специфических соединений в соответствии с изобретением, способных взаимодействовать с мишенью р70S6K таким образом, что становится возможным распознавание, ингибирование и блокирование. Соединения характеризуются такой значительной аффинностью к р70S6K, что обеспечивает достоверное связывание и блокирование активности р70S6K. Аналогичное действует для Akt мишени, если это является подходящим. Предпочтительно, вещества являются р70S6K-специфическими для гарантии исключительного и прямого распознавания р70S6K мишени. Более предпочтительно, вещества являются биспецифическими для гарантии исключительного и прямого распознавания р70S6K мишени и Akt мишени. В контексте настоящего изобретения, термин "распознавание" - не ограничиваясь только этим - относится к любому типу взаимодействия между специфическими соединениями и мишенью, в особенности ковалентному или нековалентному связыванию или ассоциации, такому как ковалентная связь, гидрофобные/гидрофильные взаимодействия, силы Ван-дер-Ваальса, ионные пары, водородные связи, взаимодействия лиганд-рецептор, и др. Такая ассоциация также может охватывать присутствие других молекул, таких как пептиды, белки или нуклеотидные последовательности. Настоящее взаимодействие характеризуется высокой аффинностью, высокой селективностью и минимальной или даже отсутствием перекрестной реакционной способности с другими молекулами-мишенями для исключения вредных и опасных воздействий на субъекта, подвергаемого лечению.

Предпочтительный объект настоящего изобретения относится к способу ингибирования р70S6 киназы, в котором систему, способную экспрессировать р70S6 киназу, предпочтительно экспрессирующую р70S6 киназу, подвергают контакту с по меньшей мере одним соединением формулы (I) в соответствии с изобретением и/или его физиологически приемлемыми солями, в таких условиях, что указанная р70S6 ингибируется. Клеточная система является предпочтительной в объеме изобретения. Клеточная система определяется как любой субъект, при условии, что субъект содержит клетки. Таким образом, клеточная система может быть выбрана из группы единичных клеток, культур клеток, тканей, органов и животных. Способ ингибирования р70S6 киназы предпочтительно осуществляют *in-vitro*. Предыдущие сведения, изложенные в настоящем описании относительно соединений формулы (I), включая любой предпочтительный вариант их осуществления, действительны и применимы без ограничения для соединений в соответствии с формулой (I) и их солей, когда они используются в способе ингибирования р70S6 киназы.

Соединения в соответствии с изобретением предпочтительно проявляют благоприятную биологическую эффективность, которая легко демонстрируется в анализах на культурах клеток, например, анализах, описанных в настоящем описании или в известном уровне техники. В таких анализах, соединения в соответствии с изобретением предпочтительно проявляют и вызывают ингибирующий эффект. Соединения в соответствии с изобретением проявляют EC_{50} значения в диапазоне от 10 нМ до 25 мкМ. Является предпочтительным, что соединения в соответствии с изобретением имеют активность, что выражается с помощью EC_{50} стандарта, 5 мкМ или меньше, предпочтительно 1 мкМ или меньше, более предпочтительно 0,5 мкМ или меньше, наиболее предпочтительно менее, чем 0,1 мкМ. " EC_{50} " представляет собой эффективную концентрацию соединения, которая продуцирует 50% максимально возможного ответа для этого соединения.

Способ в соответствии с изобретением можно осуществлять либо *in-vitro* или *in-vivo*. Чувствительность определенной клетки к лечению с помощью соединений в соответствии с изобретением может быть предпочтительно определена с помощью тестов *in-vitro*, либо в процессе исследования или клинического испытания. Типично, культуру клеток объединяют с соединением в соответствии с изобретением в различных концентрациях на период времени, которого достаточно для предоставления возможности активным компонентам модулировать активность р70S6K, обычно в интервале от приблизительно одного часа до одной недели. Лечение *in-vitro* можно осуществлять, используя культивированные клетки из

образца биопсии или клеточной линии. В предпочтительном аспекте осуществления изобретения фолликулярную клетку стимулируют для созревания. После лечения подсчитывают жизнеспособные клетки и дополнительно обрабатывают.

Хозяин или пациент может принадлежать к любому виду млекопитающих, например, такому как, приматы, предпочтительно человек; грызуны, включая мышей, крыс и хомячков, кролики; лошади, коровы, собаки, коты и т.д. Животные модели представляют интерес для экспериментальных исследований, поскольку они обеспечивают модель для лечения заболевания человека.

Для идентификации пути передачи сигналов и для обнаружения взаимодействий между различными путями передачи сигналов, различные ученые разработали подходящие модели или модельные системы, например, модели культур клеток и модели трансгенных животных. Для изучения определенных стадий каскада передачи сигналов, можно использовать взаимодействующие соединения для модуляции сигнала. Соединения в соответствии с изобретением также можно использовать в качестве реагентов для тестирования путем р70S6K-зависимой передачи сигналов у животных и/или моделях культур клеток или при клинических заболеваниях, указанных в настоящей заявке.

Применение в соответствии с предыдущими абзацами описания можно осуществлять либо на моделях *in-vitro* или *in-vivo*. За модуляцией можно наблюдать с помощью техник, описанных в настоящей заявке. Использование *in-vitro* предпочтительно применяют на образцах от людей, страдающих от гиперпролиферативных заболеваний. Тестирование нескольких специфических соединений и/или их производных предоставляет выбор того возможного активного компонента, который наиболее подходит для лечения человека. Мощность дозы *in-vivo* выбранного производного благоприятно предварительно корригируют с р70S6K чувствительностью и/или тяжестью заболевания соответствующего субъекта по отношению к данным *in-vitro*. Таким образом, значительно повышается терапевтическая эффективность. Кроме того, последующее описание настоящей заявки, охватывающее применение соединений в соответствии с формулой (I) и их производных для получения лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга, рассматривается как обоснованное и применимое без ограничения для использования соединения для модуляции р70S6K активности, если это является целесообразным.

Как обсуждается в настоящей заявке, PI3K путь передачи сигналов является релевантным для различных заболеваний, предпочтительно в онкологии. Следовательно, соединения в соответствии с изобретением пригодны для профилактики и/или лечения заболеваний, которые зависят от указанных путей передачи сигналов, путем взаимодействия с одним или более указанных путей передачи сигналов. Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с изобретением в качестве модуляторов, предпочтительно ингибиторов, путей передачи сигналов, описанных в настоящей заявке, предпочтительно PI3K-опосредованного пути передачи сигналов. В частности, изобретение относится к применению соединений в соответствии с изобретением для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний, связанных с гиперактивностью р70S6K, а также заболеваний, модулируемых р70S6K каскадом у млекопитающих, или нарушений, опосредованных аберрантной пролиферацией, таких как злокачественное новообразование и воспаление.

Кроме того, изобретение относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением и/или его фармацевтически приемлемые производные, соли, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях. Предпочтительно, изобретение относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемые соли.

"Лекарственное средство" в контексте изобретения представляет собой любое средство в области медицины, которое содержит одно или несколько соединений формулы (I) или их препараты (например, фармацевтическая композиция или фармацевтический препарат) и может использоваться для профилактики, терапии, последующего врачебного наблюдения или реабилитации пациентов, которые страдают от заболеваний, связанных с р70S6K активностью, таким образом, что патогенная модификация их общего состояния или состояния конкретных участков организма может обеспечиваться по меньшей мере временно.

Следовательно, изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит в качестве активного компонента по меньшей мере одно соединение формулы (I) в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемые соли совместно с фармацевтически переносимыми адьювантами и/или наполнителями. Следует понимать, что соединение в соответствии с изобретением обеспечивается в эффективном количестве.

В контексте изобретения, "адьювант" представляет собой каждое вещество, которое предоставляет возможность, интенсифицировать или модифицировать специфический ответ по отношению к активному компоненту в соответствии с изобретением при введении одновременно, вместе или последовательно. Известные адьюванты для инъекционных растворов представляют собой, например, композиции алюминия, такие как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, сапонины, такие как QS21, мурамилдипептид или мурамилтрипептид, белки, такие как гамма-интерферон или TNF, M59, сквален или полиолы.

Кроме того, активный компонент может вводиться отдельно или в комбинации с другими лечения-

ми. Может достигаться синергетический эффект при использовании нескольких соединений в фармацевтической композиции, то есть соединение формулы (I) комбинируют с по меньшей мере другим агентом в качестве активного компонента, который представляет собой либо другое соединение формулы (I) или соединение с другим структурным скелетом. Активные компоненты можно использовать либо одновременно или последовательно. Изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для ингибирования атипичного роста клеток / злокачественного новообразования у млекопитающего, которая содержит количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или пролекарство, в комбинации с количеством другого противоракового терапевтического средства, где количества соединения, соли, сольвата, или пролекарства, и химиотерапевтических средств вместе эффективны для ингибирования атипичного роста клеток/ злокачественного новообразования. Соединения согласно настоящему изобретению пригодны для комбинирования с известными противораковыми средствами.

Из уровня техники в настоящее время известны различные лекарственные средства для лечения онкологических заболеваний. В предпочтительном варианте осуществления, другой активный фармацевтический компонент представляет собой противораковое терапевтическое средство, которое является химиотерапевтическим средством, выбранным из группы, включающей ингибиторы митоза, алкилирующие средства, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы факторов роста, ингибиторы клеточного цикла, ферменты, ингибиторы топоизомеразы, модификаторы биологической ответной реакции, антигормональные средства, ингибиторы ангиогенеза, и антиандрогены. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, противораковое терапевтическое средство представляет собой антитело, выбранное из группы, включающей бевацизумаб, CD40-специфические антитела, chTNT-1/B, денозумаб, занолимуаb, IGF1R-специфические антитела, линтузумаб, эдреколомаб, WX G250, ритуксимаб, тицилимумаб, трастузумаб и цетуксимаб. В еще другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, противораковое терапевтическое средство представляет собой ингибитор другой протеинкиназы, такой как Akt, Axl, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (также известен 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. Другие противораковые терапевтические средства также известны квалифицированным специалистам в данной области техники и пригодны с соединениями согласно настоящему изобретению.

Изобретение также относится к комплексу (набору), состоящему из отдельных пакетов эффективного количества соединения в соответствии с изобретением и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективного количества дополнительного активного компонента лекарственного средства. Комплект включает подходящие контейнеры, такие как коробки, индивидуальные бутылки, пакеты или ампулы. Комплект может включать, например, отдельные ампулы, каждая содержит эффективное количество соединения в соответствии с изобретением и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество дополнительного активного компонента лекарственного средства в растворенной или лиофилизированной форме.

Лекарственные препараты могут адаптироваться для введения при помощи любого подходящего способа, например путем перорального (включая буккальное или подъязычное), ректального, назального, местного (включая буккальное, подъязычное или трансдермальное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное или внутрикожное) введения. Такие препараты могут быть приготовлены с помощью любого способа, известного в области фармацевтики, например, путем объединения активного компонента с наполнителем(ями) или вспомогательным(ыми) веществом(ами).

Фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением получают известным способом, используя общепринятые твердые или жидкие носители, разбавители и/или вспомогательные вещества и обычные адъюванты для фармацевтической технологии и в подходящей дозировке. Количество дополнительного материала, которое комбинируют с активным компонентом для получения единичной дозированной формы, изменяется в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного способа введения. Подходящие наполнители включают органические или неорганические вещества, которые пригодны для различных путей введения, таких как энтеральное (например, пероральное), парентеральное или местное введение, и которые не реагируют с соединениями формулы (I) или их солями. Примерами подходящих наполнителей являются вода, растительные масла, бензиловые спирты, алкиленгликоли, полиэтиленгликоли, глицеринтриацетат, желатин, углеводы, например, лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк и вазелин.

Лекарственные препараты, адаптированные для перорального введения, могут вводиться в виде отдельных единиц, таких как, например, капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; пищевых пен или пенистых пищевых продуктов; или жидких эмульсий масло-в-воде или жидких эмульсий вода-в-масле.

Лекарственные препараты, адаптированные для парентерального введения, включают водные или неводные стерильные растворы для инъекций, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатиче-

ские вещества и растворенные вещества, с помощью которых лекарственное средство поддерживается изотоническим по отношению к крови реципиента, подвергаемого лечению; и водные или неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспензионную среду и загустители. Лекарственные препараты могут вводиться с помощью емкостей для однократного или многократного введения, например, запечатанных ампул и флаконов, и храниться в лиофилизированном состоянии, при этом непосредственно перед введением необходимо только добавить стерильную жидкость-носитель, например воду для инъекций. Растворы и суспензии для инъекций, приготовленные согласно рецептуре, могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Также является очевидным, что дополнительно к предпочтительным вышеописанным составляющим, лекарственные препараты также могут содержать другие вещества, которые используются в данной области для конкретных типов лекарственных средств; например, лекарственные препараты, пригодные для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция адаптирована для перорального введения. Препараты могут стерилизоваться и/или могут содержать вспомогательные вещества, такие как белки-носители (например, сывороточный альбумин), смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, наполнители, хелатирующие агенты, антиоксиданты, растворители, связующие агенты, суспендирующие агенты, смачивающие агенты, эмульсификаторы, соли (для влияния на осмотическое давление), буферные вещества, красители, ароматизаторы и одно или несколько дополнительных активных веществ, например, один или несколько витаминов. Вспомогательные вещества хорошо известны в данной области, и они используются в различных препаратах.

Следовательно, изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит в качестве активного фармацевтического компонента по меньшей мере одно соединение формулы (I) в соответствии с изобретением и/или его физиологически приемлемые соли совместно с фармацевтически переносимыми адъювантами, необязательно в комбинации по меньшей мере с другим фармацевтически активным компонентом. Оба фармацевтически активных компонента предпочтительно обеспечиваются в эффективных количествах. Предшествующее описание настоящей заявки относительно пути введения и комбинированного продукта, соответственно, обосновано и применимо без ограничений для комбинации обоих компонентов, если это является целесообразным.

Термины "эффективное количество" или "эффективная доза" или "доза" взаимозаменяемо используются в настоящей заявке и обозначают количество фармацевтического соединения, имеющее профилактически или терапевтически релевантный эффект на заболевание или патологические состояния, то есть вызывает в ткани, системе, животном или человека биологическую или медицинскую ответную реакцию, которую стремятся получить или является желательной, например, исследователь или лечащий врач. "Профилактический эффект" уменьшает вероятность развития заболевания или даже предотвращает начало заболевания. "Терапевтически релевантный эффект" ослабляет в определенной степени одно или несколько симптомов заболевания или возвращает до нормального состояния частично или полностью одно или несколько физиологических или биохимических параметров, связанных с или являющихся причиной заболевания или патологических состояний. Дополнительно выражение "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, которое, по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал этого количества, имеет следующие последствия: улучшение лечения, излечение, предотвращение или элиминацию заболевания, синдрома, состояния, осложнения, нарушения или побочных эффектов или также уменьшение прогрессирования заболевания, жалобы или нарушения. Выражение "терапевтически эффективное количество" также охватывает количества, которые эффективны для повышения нормальной физиологической функции.

Соответствующая доза или дозируемый интервал для введения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением достаточно высокий для достижения желательного профилактического или терапевтического эффекта уменьшения симптомов вышеуказанных заболеваний, таких как злокачественное новообразование и воспаление. Следует принять во внимание, что специфический дозовый уровень, частота и период введения для любого конкретного человека будет зависеть от различных факторов, включая активностью специфического применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время и путь введения, скорость выведения, комбинация лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, на которое направлена терапия. Используя хорошо известные средства и методы, квалифицированный специалист в данной области техники сможет определить точную дозировку с помощью общепринятых экспериментов. Предшествующее описание настоящей заявки обосновано и применимо без ограничений к фармацевтической композиции, которая содержит соединения формулы (I), если это является целесообразным.

Фармацевтические препараты могут вводиться в виде дозированных единиц, которые содержат заранее определенное количество активного компонента на дозированную единицу. Концентрация профилактически или терапевтически активного компонента в препарате может изменяться от приблизительно 0,1 до 100 мас.%. Предпочтительно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли вводят в дозах приблизительно от 0,5 до 1000 мг, более предпочтительно в диапазоне от 1 до 700 мг, наиболее предпочтительно от 5 до 100 мг на дозированную единицу. В целом, такой диапазон доз при-

емлем для общесуточной инкорпорации. Другими словами, суточная доза предпочтительно находится в диапазоне приблизительно от 0,02 до 100 мг/кг веса тела. Тем не менее, специфическая доза для каждого пациента зависит от различных факторов, как уже было описано в описании настоящей заявки (например, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению, способа введения и возраста, веса и состояния пациента). Предпочтительные составы дозированных единиц представляют собой те, которые содержат суточную дозу или часть дозы, как указано выше, или соответствующую фракцию ее активного компонента. Кроме того, фармацевтические препараты этого типа могут быть получены, используя процесс, который в целом известен в области фармацевтики.

Несмотря на то, что терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением следует точно определить лечащим доктором или ветеринаром с учетом различных факторов (например, возраста и веса животного, конкретного состояния, которое необходимо лечить, тяжести состояния, природы препарата и способа введения), эффективное количество соединения в соответствии с изобретением для лечения роста новообразования, например карциномы ободочной кишки или молочной железы, в целом находится в диапазоне от 0,1 до 100 мг/кг веса тела реципиента (млекопитающего) в сутки и предпочтительно типично в диапазоне от 1 до 10 мг/кг веса тела в сутки. Таким образом, действующее количество в сутки для взрослого млекопитающего весом 70 кг обычно находится в диапазоне от 70 до 700 мг, где это количество можно вводить в виде единичной дозы в сутки или обычно в виде серий частичных доз (таких как, например, две, три, четыре, пять или шесть) в сутки, таким образом, что общая суточная доза является такой же. Эффективное количество его соли или сольвата или физиологически функционального производного может быть определено в виде фракции эффективного количества соединения в соответствии с изобретением *per se*. Можно предположить, что сходные дозы пригодны для лечения других состояний, указанных выше.

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может применяться в качестве лекарственного средства для лечения людей и в ветеринарии. В соответствии с изобретением, соединения формулы (I) и/или их физиологические соли пригодны для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, опосредуются и/или распространяются посредством p70S6K активности. Является предпочтительным, что заболевания выбирают из группы гиперпролиферативных нарушений, злокачественного новообразования, метастаз, опухолей, нарушений ангиогенеза, опухолевого ангиогенеза, доброкачественной гиперплазии, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши, заболеваний предстательной железы, связанных с васкулогенезом или ангиогенезом, воспаления, панкреатита, ретинопатии, ретинопатии недоношенных, диабетической ретинопатии, диабета, боли, рестеноза, псориаза, экземы, склеродермы и возрастной дегенерации желтого пятна. Следует понимать, что хозяин соединения включен в объем данной защиты согласно настоящему изобретению.

Особенно предпочтительным является лечение злокачественного новообразования, такого как рак головного мозга, легких, ободочной кишки, эпидермоидный, плоскоклеточный, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, почек, печени, яичников, предстательной железы, ободочной и прямой кишки, матки, прямой кишки, пищевода, яичек, женских половых органов, щитовидной железы, меланомы; гематологических злокачественных опухолей, таких как острый миелолейкоз, множественная миелома, хронический миелолейкоз, лейкоз миелоидных клеток; глиома; саркома Капоши; или любой другой тип солидных или жидких опухолей. Более предпочтительно, злокачественное новообразование, подвергаемое лечению, выбирают из рака молочной железы, ободочной и прямой кишки, легких, предстательной железы или поджелудочной железы, или глиобластомы.

Примеры нарушений, которые лечат с помощью соединений в соответствии с изобретением, включают рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак печени, рак легких, рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак предстательной железы, опухоли гипофиза, карцинома мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарцинома ободочной кишки и аденома ободочной кишки), почек, эпидермиса, печени, легких, например аденокарцинома, мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточные карциномы легких, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, например, экзокринная карцинома поджелудочной железы, желудка, шейки матки, эндометрия, щитовидной железы, предстательной железы, или кожи, например, плоскоклеточная карцинома; гематопозитическая опухоль лимфоидной линии, например лейкоз, острый лимфолейкоз, хронический лимфолейкоз, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, не-ходжкинская лимфома; лимфома ворсистых клеток или лимфома Беркита; гематопозитическая опухоль миелоидной линии, например лейкозы, острый и хронический миелолейкозы, миелолифферативный синдром, миелодиспластический синдром или промиелоцитарный лейкоз; множественная миелома; фолликулярный рак щитовидной железы; опухоль мезенхимного происхождения, например, фибросаркома или рабдомиосаркома; опухоли центральной или периферической нервной системы, например, астроцитомы, нейробластомы, глиомы или шванномы; меланомы; семиномы; тератоканциномы; остеосаркомы; пигментная ксеродерма; роговая кератома; фолликулярный рак щитовидной железы; или саркома Капоши.

В определенных вариантах осуществления нарушение представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак ободочной кишки, рак эпидермиса, рак желчного пузыря, рак

почки, рак печени, рак легких, опухоли гипофиза, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак щитовидной железы, лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, ходжкинскую лимфому, не-ходжкинскую лимфому, лимфому ворсистых клеток, лимфому Беркита, острый и хронический миелолейкозы, миелопролиферативный синдром, миелодиспластический синдром, промиелоцитарный лейкоз; множественную миелому, фолликулярный рак щитовидной железы; астроцитому, нейробластому, глиому, шванному, меланому или саркому Капоши.

В определенных вариантах осуществления нарушение представляет собой множественную миелому, миелопролиферативные нарушения, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак легких, рак яичников, рак молочной железы, рак желудка, колоректальный рак, и плоскоклеточную карциному полости рта. В определенных вариантах осуществления, нарушение представляет собой множественную миелому, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак предстательной железы, карциномы щитовидной железы, рак легких, рак молочной железы, или рак ободочной кишки.

Также предпочтительным является лечение заболевания, относящегося к васкулогенезу или ангиогенезу у млекопитающего, которое включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или гидрата, и фармацевтически приемлемого носителя. В одном варианте осуществления соединение или фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением предназначены для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей опухолевый ангиогенез; хроническое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, атеросклероз; заболевания кожи, такие как псориаз, экземы, склеродермы; метаболические заболевания, такие как диабет, ожирение, метаболический синдром, резистентность к инсулину, гипергликемия, гипераминоацидемия, гиперлипидемия, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных; и возрастная дегенерация желтого пятна.

Изобретение также относится к применению соединений в соответствии с формулой (I) и/или их физиологически приемлемых солей для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, опосредуются и/или распространяются посредством p70S6 активности. Кроме того, изобретение относится к применению соединений в соответствии с формулой (I) и/или их физиологически приемлемых солей для получения лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, опосредуются и/или распространяются посредством p70S6 активности.

Соединения формулы (I) и/или его физиологически приемлемая соль могут, кроме того, применяться в качестве промежуточного соединения для приготовления дополнительных активных компонентов лекарственных средств. Лекарственное средство предпочтительно приготавливают нехимическим образом, например, путем комбинирования активного компонента по меньшей мере с одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или наполнителем, и необязательно в сочетании с одним или несколькими другими активными веществами в подходящей дозированной форме.

Другим объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I) в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемые соли для применения для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызываются, опосредуются и/или распространяются посредством p70S6 активности. Другой предпочтительный объект в соответствии с изобретением охватывает соединения формулы (I) в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемые соли для применения для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга гиперпролиферативных нарушений. Предшествующее раскрытие настоящей заявки, относящееся к соединениям формулы (I), включая их любой предпочтительный вариант осуществления, является действительным и применимым без ограничений для соединений в соответствии с формулой (I) и их солей для применения для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга гиперпролиферативных нарушений.

Соединения формулы (I) в соответствии с изобретением могут вводиться перед или после начала заболевания один раз или несколько раз, действуя в качестве терапии. Вышеуказанные соединения и медицинские продукты согласно изобретательскому применению особенно пригодны для терапевтического лечения. Терапевтически релевантный эффект облегчает в некоторой степени один или несколько симптомов нарушения, или возвращает до нормального, либо частично или полностью, один или несколько физиологических или биохимических параметров, связанных с или являющихся причиной заболевания или патологического состояния. Мониторинг рассматривается как вид лечения, при условии, что соединения вводят с отчетливыми интервалами, например, для стимуляции ответа и уничтожения патогенов и/или симптомов заболевания полностью. Может применяться идентичное соединение или различные соединения. Лекарственное средство также может использоваться для уменьшения вероятности развития нарушения или даже предотвращения инициации нарушений, связанных с активностью p70S6K, заблаговременно или для лечения возникающих и продолжающихся симптомов. Нарушения, как рассматриваются в изобретении, предпочтительно представляют собой гиперпролиферативные нарушения.

В контексте изобретения профилактическое лечение является целесообразным, если субъект обладает любыми предварительными условиями для вышеуказанных физиологических или патологических

состояний, таких как семейное предрасположение, генетический дефект, или ранее наблюдаемое заболевание.

Другим объектом изобретения является предоставление способа лечения заболеваний, которые вызываются, опосредуются и/или распространяются р70S6K активностью, где по меньшей мере одно соединение формулы (I) в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемые соли вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Другим предпочтительным объектом изобретения является предоставление способа лечения гиперпролиферативных заболеваний, где по меньшей мере одно соединение формулы (I) в соответствии с изобретением и/или его физиологически приемлемые соли вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Соединение предпочтительно обеспечивается в эффективном количестве, как определено выше. Предпочтительное лечение представляет собой пероральное введение.

В другом предпочтительном аспекте, способ лечения злокачественного новообразования у млекопитающего включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с лучевой терапией, где количество соединения в комбинации с лучевой терапией эффективно для лечения злокачественного новообразования у млекопитающего. Техники введения лучевой известны в данной области техники, и эти техники можно использовать в комбинированной терапии, описанной в настоящей заявке. Количество и введение соединения в соответствии с изобретением в этой комбинированной терапии можно определить в соответствии с методами для установления эффективных количеств, доз и путей таких соединений, как описано в настоящей заявке. Полагают, что соединения согласно настоящему изобретению могут придавать атипичным клеткам большую чувствительность к лечению с помощью радиации для уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток. Следовательно, настоящее изобретение относится к способу сенсibilизации атипичных клеток у млекопитающего для лечения с помощью радиации, который включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению, где количество эффективно для сенсibilизации атипичных клеток к лечению с помощью радиации.

В еще другом аспекте осуществления изобретения, обеспечивается способ ингибирования атипичного роста клеток у млекопитающего, который включает количество соединения согласно настоящему изобретению или его изотопно меченного производного, и количество одного или нескольких веществ, выбранных из анти-ангиогенезных агентов, ингибиторов передачи сигналов, и антипролиферативных средств.

Раскрытые соединения формулы I можно вводить в комбинации с другими известными терапевтическими средствами, включая противораковые средства. Как используется в настоящей заявке, термин "противораковое средство" относится к любому средству, которое вводится пациенту со злокачественным новообразованием для лечения злокачественного новообразования.

Противораковое лечение, определенное выше, может использоваться в виде монотерапии или может включать, дополнительно к описанным в настоящей заявке соединениям формулы I, общепринятую хирургию или лучевую терапию или терапию лекарственными средствами. Такая терапия лекарственными средствами, например, химиотерапия или лучевая терапия, может включать один или несколько, но предпочтительно один, из следующих противоопухолевых средств: Алкилирующие средства: такие, как алтретамин, бендамустин, бусульфид, кармустин, хлорамбуцил, хлорметин, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, импротосульфид тозилат, ломустин, мельфалан, митобронитол, митолактол, нимустин, ранимустин, темозоломид, тиотепид, треоосульфид, мехлоретамин, карбоксон, азапиксон, фотему-стин, глутифосфамид, палифосфамид, пипоброман, треофосфамид, урамустин, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Соединения платины: такие как карбоплатин, цисплатин, эптаплатин, мириплатин гидрат, оксалиплатин, лобоплатин, недаплатин, пикоплатин, сатраплатин; лобоплатин, недаплатин, пикоплатин, сатраплатин; Вещества, изменяющие ДНК: такие как амрубицин, бисантран, децитабин, митоксантрон, прокарбазин, трабектедин, клофарабин, амсакрин, бросталлицин, пиксантрон, ларомустин^{1,3}; ингибиторы топоизомеразы: такие, как этопозид, иринотекан, разоксан, собузоксан, тенипозид, топотекан, амонафид, белотекан, ацетат эллиптиния, ворелоксин;

Модификаторы микротрубочек: такие как кабазитаксел, доцетаксел, эрибулин, иксабепилон, паклитаксел, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, винфлунид, фосбретабулин, тезетаксел; Антиметаболиты: такие, как аспарагиназа³, азацитидин, левофолинат кальция, капецитабин, кладрибин, цитарабин, эноцитабин, флосуридин, флударабин, фторурацил, гемцитабин, меркаптопурин, метотрексат, неларабин, пеметрексед, пралатрексад, азатиоприн, тиогуанин, кармофур, доксифлуридин, элацитарабин, ралтитрексед, сапацитабин, тегафур^{2,3}, треметрексад;

Противораковые антибиотики: такие как блеомицин, дактиномицин, доксорубин, эпирубин, идарубин, левамизол, милтефозин, митомицин С, ромидефин, стрептозоцин, валрубин, зиностин, зорубин, даунорубин, пликамицин, акарубин, пепломицин, пирарубин;

Гормоны/Антагонисты: такие как абареликс, абиратерон, бикалутамид, бузерелин, калустерон, хлортриазинен, дегареликс, дексаметазон, эстрадиол, фторкортолон, флуоксиместерон, флуамид, фульвестрант, гозерелин, гистрелин, лейпрорелин, мегестрол, митоган, нафарелин, нандролон, нилутамид, октеотрид, преднизолон, ралоксифен, тамоксифен, тиротропин альфа, торемифен, трилостан, триптор-

лин, диэтилстилбестрол, аколбифен, даназол, деслорелин, эпителиостанол, ортеронел, энзалутамид^{1,3};

Ингибиторы ароматазы: такие как аминоглутетимид, анастрозол, эксместан, фадрозол, летрозол, тестолактон, форместан; Низкомолекулярные ингибиторы киназы: такие, как кризотиниб, дазатиниб, эрлотиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, регорафениб, руксолитиниб, сорфениб, сунитиниб, вандетаниб, вемурафениб, бозутиниб, гефитиниб, акситиниб, афатиниб, алисертиб, дабрафениб, дакомитиниб, динацислиб, довитиниб, энзастаурин, нинтеданиб, ленватиниб, линифаниб, линситиниб, маситиниб, мидостаурин, мотезаниб, нератиниб, орантиниб, перифозин, ронатиниб, радотиниб, ригосертиб, типифарниб, тивантиниб, тивозанид, траметиниб, пимасертиб, бриваниб аланинат, цедираниб, апатиниб⁴, кабозантиниб S-малаг³, ибрутиниб^{1,3}, икотиниб⁴, бупарлисиб², ципатиниб⁴, кобиметиниб^{1,3}, иде-лалисиб^{1,3}, федратиниб¹, XL-647⁴;

Фитосенсибилизирующие средства: такие как метоксален³, порфимер натрий, талапорфин, темопорфин;

Антитела: такие как алемтузумаб, безилезомаб, брентуксимаб ведотин, цетуксимаб, денозумаб, ипилимумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, тозитумумаб, трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб^{2,3}, катумаскомаб, элотузумаб, эпатузумаб, фарлетузумаб, могамулизумаб, нецитумумаб, нимотузумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, ореговомаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб, залутумумаб, занолимумаб, матузумаб, далотузумаб^{1,2,3}, онартузумаб^{1,3}, ракотумумаб¹, табалимаб^{1,3}, EMD-525797⁴, ниволумаб^{1,3};

Цитокины: такие как альдеслейкин, интерферон альфа², интерферон альфа2а³, интерферон альфа2b^{2,3}; цельмолейкин, тазонермин, тецелейкин, опрелвекин^{1,3}, рекомбинантный интерферон бета-1а⁴;

Конъюгаты лекарственных средств: такие как денилейкин дифтитокс, ибритумомаб тиутексан, иобенгуан 1123, преднимустин, трастузумаб эмтанзин, эстрамустин, гемтузумаб озогамидин, афлиберцепт, цинтредекин безудотокс, эдотреотид, инотузумаб озогамидин, наптумомаб эстафенатокс, опортузумаб монатокс, технеций (99mTc), арцитумомаб^{1,3}, винтафолид^{1,3};

Вакцины: такие как сипулейцел³; витеспен³, эмепепимут-S³, oncoVAX⁴, риндопепимут³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴ и

Различные: алитретиноин, бексаротен, бортезомиб, эверолимус, ибандроновая кислота, имиквимод, леналидомид, лентинан, метирозин, мифамуртид, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пентостатин, сипулейцел³, сизофиран, тамибаротен, темсилолимус, талидомид, третиноин, висмодегид, золендроновая кислота, вориностат, целекоксиб, циленгитид, энтинонат, этанидазол, ганетеспиб, индронексил, инипариб, иксизомиб, лонидамин, ниморазол, панобинонат, перетиноин, плитидепсин, помалидомид, прокодазол, ридафороллимус, тасхинимод, телотристан, тимальфазин, тирапазамин, тозедостат, трабедерсен, убенимекс, вальсподар, гендицин⁴, пицибанил⁴, реолизин⁴, ретаспимицин гидрохлорид^{1,3}, требананиб^{2,3}, вирулизин⁴, карфилзомиб^{1,3}, эндостатин⁴, иммукотел⁴, белинонат³, MGN-1703⁴.

¹ Проп. INN (Предложенное международное непатентованное название);

² Рек. INN (Рекомендованное международное непатентованное название);

³USAN (наименование препарата по Справочнику национальных непатентованных названий США);

⁴без INN).

Вышеуказанное раскрытие в соответствии с изобретением и его варианты осуществления действительны и применимы без ограничений к способам лечения, если это является целесообразным.

В контексте настоящего изобретения, новые азахинолины карбоксамидные соединения формулы (I) обеспечиваются впервые. р70S6K ингибиторы в соответствии с изобретением структурно отличаются от соединений из уровня техники, вследствие введения гетероатомов в хинолиновый карбоксамидный каркас. Изобретение охватывает применение соединений формулы (I) для регуляции, модуляции и/или ингибирования PI3K сигнального каскада посредством р70S6K, которая является представителем указанного пути. Соединения в соответствии с изобретением благоприятно могут применяться в качестве инструмента исследования, для диагностики и/или для лечения любых нарушений, которые отвечают на р70S6K передачу сигналов и ингибирование.

Например, соединения в соответствии с изобретением пригодны in-vitro в качестве уникальных средств для понимания биологической роли р70S6K, включая оценку многих факторов, которые, как полагают, оказывают влияние, и находятся под влиянием, продукции р70S6K. Соединения согласно настоящему изобретению также пригодны для разработки других соединений, которые взаимодействуют с р70S6K, поскольку соединения согласно настоящему изобретению проявляют важную информацию зависимости активности от структуры (SAR), которая облегчает эту разработку.

Соединения в соответствии с изобретением являются эффективными, селективными и перорально биодоступными р70S6K ингибиторами, которые подошли к решению этой нерешенной медицинской потребности для нескольких состояний, в особенности злокачественного новообразования и воспаления, по отношению к прогрессирующим характерным особенностям заболеваний. Лекарственные средства и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для лечения р70S6K-опосредованных состояний представляют собой перспективный, новый подход для широкого спектра терапий, вызывая непосредственное и незамедлительное улучшение состояния здоровья, у человека или животного. Вклад состоит в специфическом преимуществе эффективной борь-

бы с гиперпролиферативными нарушениями, либо отдельно или в комбинации с другими лечениями.

Благодаря неожиданно существенной ингибирующей активности на p70S6K соединения в соответствии с изобретением могут благоприятно вводиться в более низких дозах по сравнению с менее эффективными или селективными ингибиторами из известного уровня техники, в то время как все еще обеспечивают эквивалентные или даже превосходящие желательные биологические эффекты. Дополнительно такое уменьшение дозы благоприятно приводит к меньшим или даже отсутствию медицинских побочных действий. Более того, соединения формулы (I), их соли, изомеры, таутомеры, энантиомерные формы, диастереоизомеры, рацематы, производные, пролекарства и/или метаболиты характеризуются высокой специфичностью и стабильностью, низкой стоимостью производства и удобной обработкой. Эти характерные особенности образуют базис для воспроизводимого действия, где включено отсутствие перекрестной реакционной способности, и для достоверного и безопасного взаимодействия с целевой структурой.

Все ссылки, процитированные в настоящей заявке, включены таким образом путем ссылки в раскрытие данного изобретения.

Подразумевается, что настоящее изобретение не ограничено специфическими соединениями, фармацевтическими композициями, использованиями и способами, раскрытыми в настоящей заявке, как таковой материал может, разумеется, меняться. Также подразумевается, что терминология, используемая в настоящей заявке, предназначена только для описания предпочтительных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который определяется только пунктами приложенной формулы изобретения. Как используется в настоящей заявке, включая пункты приложенной формулы изобретения, формы единственного числа включают их соответствующие формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иначе. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает единственное или несколько различных соединений, и ссылка на "способ" включает ссылку на эквивалентные стадии и способы, известные квалифицированному специалисту в данной области техники, и т.д. Если специально не указано иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют те же самые значения, как обычно понимается квалифицированным специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Техники, которые являются существенными в соответствии с изобретением, описаны подробно в описании. Другие техники, которые не описаны подробно, соответствуют известным стандартным методам, которые хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники, или методики описаны более подробно в процитированных ссылках, патентных заявках или стандартной литературе. Несмотря на то, что методы и материалы, сходные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящей заявке, могут использоваться на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие примеры описаны ниже. Последующие примеры представлены в качестве иллюстрации. В этих примерах, используются стандартные реагенты и буферы, которые не содержат загрязняющих активностей (в каждом случае практически). Примеры предпочтительно строятся таким образом, что они не ограничиваются явно продемонстрированными комбинациями характерных признаков, но проиллюстрированные характерные признаки можно неограниченно комбинировать снова, если решена техническая задача в соответствии с изобретением. Сходным образом, характерные особенности по любому пункту можно комбинировать с характерными особенностями по одному или более другим пунктам.

В последующих примерах, "общепринятая обработка" обозначает: при необходимости, добавляли воду, значение pH довели, при необходимости, до значения в диапазоне между 2 и 10, в зависимости от состава конечного продукта, смесь экстрагировали этилацетатом или дихлорметаном, фазы разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали, и продукт очищали путем хроматографии на силикагеле или C-18, и/или путем кристаллизации.

Некоторые сокращения, которые могут появляться в настоящей заявке, имеют следующие значения:

ACN	ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
AIBN	Азобисизобутилонитрил
ATP	Аденозин трифосфат
b	Широкий пик
Bor-Cl	Бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид
Конц.	концентрированный
d	Дублет
ДХМ	Дихлорметан
ДХЭ	дихлорэтан
DMAP	диметиламинопиридин
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
DIEA/DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DTT	дитиотреит
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
эквив./экв.	эквиваленты
Et	этил
ч	час
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давления
ЖХ/МС	Жидкостная хроматография, связанная с масс-спектрометрией
LiOH	Гидроксид лития
m	мультиплет
M	молекулярный ион
m/z	Отношение массы к заряду
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минута
МС	Масс-спектрометрия
N	Нормальный (единица концентрации)
NaOH	Гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMO	4-метилморфолин N-оксид
NMP	N-Метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
PG	Защитная группа
psi	Фунты на квадратный дюйм
PuBOP	Гексафторфосфат (Бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония
q	Квартет
Rf	Фактор удерживания
КТ/кт	Комнатная температура
Rt.	Время удерживания
s	Синглет
ТЗР	Пропилфосфоновый ангидрид
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
Трет	Третичный
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THAB	Бромид тетрагексиламмония
ТГФ	Тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолет
ВИД	видимый

ЯМР-Спектры

ЯМР-Спектры получали на Varian ^{Unity}Inova или Bruker 400 МГц ЯМР-спектрометре, оборудованном зондом с автоматизированной тройной широкополосной передачей (Automation Triple Broadband (ATB)). Зонд АТВ одновременно настраивали на ¹H, ¹⁹F и ¹³C. Для типичного ¹H ЯМР-спектра, угол сиг-

нала составлял 45°, 8 сканирований суммировали и ширина спектра составляла 16 част. на млн (-2 част. на млн до част. на млн). Собирали в целом 32768 комплексных точек в течение времени экспозиции 5,1 с, и задержку повторного цикла устанавливали на 1 с. Спектры собирали при 25°C. ¹H ЯМР-Спектры типично обрабатывали с уширением линии 0,2 Гц и заполняли нуль до 131072 точек перед преобразованием Фурье.

Аналитическую ЖХ/МС осуществляли, используя следующие три метода:

Метод А: А Discovery C¹⁸, 5 мкм, использовали 3 × 30 мм колонку при скорости потока 400 мкл/мин, пробоотборная петля 5 мкл, подвижная фаза: (А) вода с 0,1% муравьиной кислотой, подвижная фаза, (В) метанол с 0,1% муравьиной кислотой; время удерживания представлено в минутах. Подробности метода:

(I) прогон на Quaternary Pump G1311A (Agilent) с УФ/ВИД детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и Finnigan LCQ Duo МС детектором в ESI + режим с УФ-обнаружением при 254 и 280 нм с градиентом 15-95% (В) в 3,2 мин линейном градиенте;

(II) выдерживание в течение 1,4 мин при 95% (В);

(III) снижение от 95-15% (В) в 0,1 мин линейном градиенте;

(IV) выдерживание в течение 2,3 мин при 15% (В).

Метод В: А Waters Symmetry C¹⁸, 3,5 мкм, 4,6 × 75 мм колонка при скорости потока 1 мл/мин, пробоотборная петля 10 мкл, подвижная фаза (А) представляет собой воду с 0,05% TFA, подвижная фаза (В) представляет собой ACN с 0,05% TFA; время удерживания представлено в минутах. Подробности способа: (I) прогон на Binary Pump G1312A (Agilent) с УФ/ВИД детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и

Agilent G1956B (SL) МС детектор в ESI + режиме с УФ-обнаружением при 254 и 280 нм с градиентом 20-85% (В) в 10 мин линейном градиенте; (II) выдерживание в течение 1 мин при 85% (В); (III) снижение от 20-85% (В) в 0,2 мин линейном градиенте; (IV) выдерживание в течение 3,8 мин при 20% (В).

Метод С: Градиент: 4,2 мин; Поток: 2 мл/мин; 99:1-0:100 Вода + 0,1% (Об.) TFA, Ацетонитрил + 0,1% (Об.) TFA; (i) 0,0 до 0,2 мин: 99:1; (ii) 0,2 до 3,8 мин: 99:1 → 0:100; (iii) 3,8 до 4,2 мин: 0:100; Колонка: Chromolith Performance RP18e; длина 100 мм, диаметр 3 мм; Длина волны: 220 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ

Аналитическую хиральную ВЭЖХ осуществляли, используя ChiralPak AD-H колонку (250 × 4,6 мм) от Daicel Chemical Industries, Ltd. на системе Agilent 1100 Series. В методе использовали инъецируемый объем 5,0 мкм, со скоростью потока 1 мл/мин, 100% метанола в течение 15 мин при 25°C и УФ-обнаружение при 254 и 280 нм.

Препаративная ВЭЖХ

Препаративную ВЭЖХ осуществляли, используя либо Waters Atlantis dC₁₈ OBD 10 мкм (30 × 250 мм) колонку или а Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 мкм (30 × 250 мм) колонку. Колонки использовали при скорости потока 60 мл/мин на системе Waters Prep LC 4000, оборудованной пробоотборной петлей (10 мл) и ISCO UA-6 УФ/Вид детектором. Подвижная фаза поступала из двух резервуаров растворителей, содержащих (А) воду и (В) ВЭЖХ-степени ацетонитрил. В типичном препаративном прогоне использовали линейный градиент (например, 0-60 % растворитель В в течение 60 мин).

Настоящее изобретение также относится к способам приготовления соединений в соответствии со схемами, описанными далее в настоящей заявке, и демонстрационными примерами.

Общие схемы синтеза

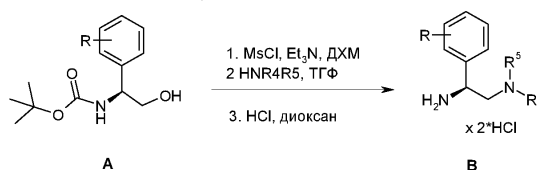


Схема 1А: Спиртовое промежуточное соединение А (WO 12/69146) превращали в соответствующий мезилат, который затем подвергали реакции с вторичным алкил амином, с последующим Вос-снятием защиты с соляной кислотой, получая желательное амин-гидрохлорид-солевое промежуточное соединение В.

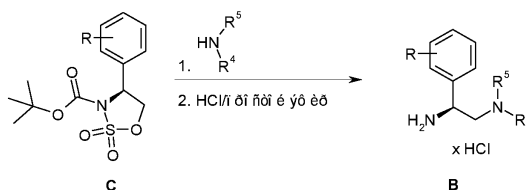


Схема 1В:

При нуклеофильной атаке промежуточного соединения С (WO12/69146) с вторичным алкил амином с последующим Вос-снятием защиты с соляной кислотой получали желательное амин-гидрохлорид-

солевое промежуточное соединение В.

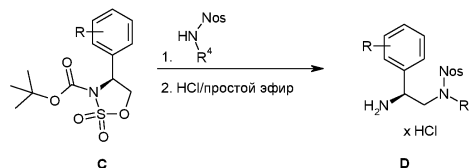


Схема 2:

При нуклеофильной атаке промежуточного соединения С (WO12/69146) с нозил-защищенным первичным амином с последующим Вос-снятием защиты с соляной кислотой получали желательное амин-гидрохлорид-солевое промежуточное соединение D.

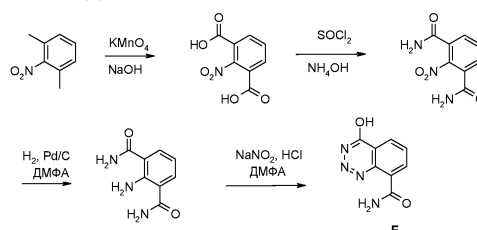


Схема 3: 2-Нитро-м-ксилол обрабатывали перманганатом калия в присутствии NaOH в воде, получая промежуточное соединение 2-нитроизофталевой кислоты. Двухосновную кислоту нагревали в колбе с обратным холодильником с тионилхлоридом в ДМФА, после этого добавляли водный аммиак в ТГФ, получая 2-нитроизофталамид, который затем гидрировали, используя Pd/C, получая 2-аминоизофталамидное промежуточное соединение. При осуществлении циклизации 2-аминоизофталамида, осуществляемой в ДМФА, используя нитрит натрия в 0,5М Соляной кислоте, получали желательный 4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид E.

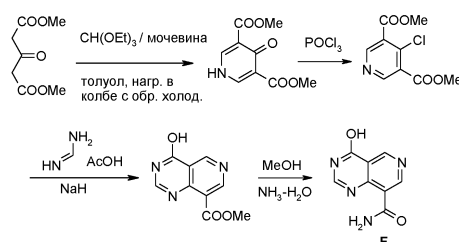


Схема 4:

Смесь диметил 3-оксопентандиоата, триэтоксиметана и мочевины в толуоле нагревали в колбе с обратным холодильником, получая диметил 4-оксо-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат в виде осадка. Это промежуточное соединение затем нагревали в колбе с обратным холодильником в фосфорил хлориде, получая 4-хлорпиридиновое промежуточное соединение. Раствор диэфира и формимидаид ацетата в 1,4-диоксане обрабатывали гидридом натрия, получая 4-гидроксипиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид F.

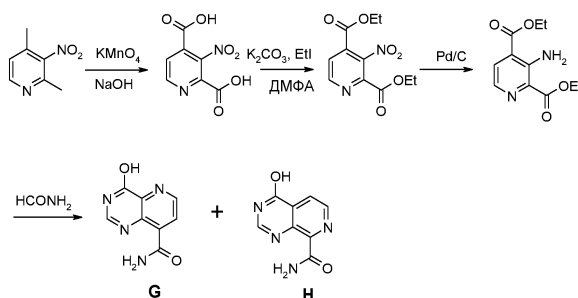


Схема 5:

Нитропиридин обрабатывали перманганатом калия, получая желательную двухосновную кислоту, которую затем обрабатывали йодэтаном, получая производное диэтилового эфира. При катализируемом палладием гидрировании получали нитропиридиновой диэфир, который затем циклизировали путем обработки с формамидом, получая смесь обоих продуктов G (основной продукт) и H (побочный продукт) которую использовали без разделения.

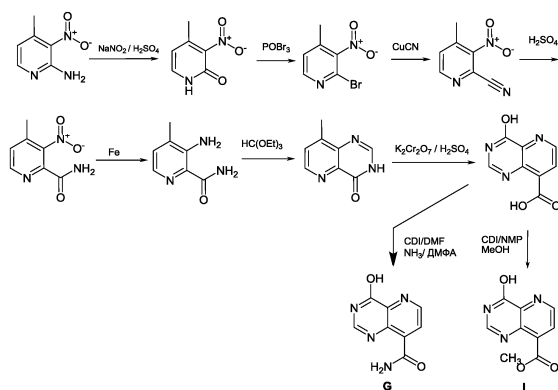


Схема 6:

Аминопиридиновое производное обрабатывали концентрированной серной кислотой и нитритом натрия, получая пиридиновое производное, которое затем обрабатывали оксибромидом фосфора, получая бромпиридиновое производное. Бромпиридин обрабатывали цианидом меди, получая нитрильное производное с последующим гидролизом с серной кислотой, получая производное амида. При восстановлении полученного производного амида с железным порошком получали желательный аминопиридин. Производное аминопиридина нагревали в колбе с обратным холодильником в избытке триэтилортоформата, получая желательное пиридопиримидиноновое производное, которое обрабатывали серной кислотой и дихроматом калия, получая желательную кислоту.

Кислоту обрабатывали карбонилидиимидазолом в диметилформамиде с последующим добавлением либо аммиака, получая желательный 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид G или метанола, получая желательный метил 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксилат I.

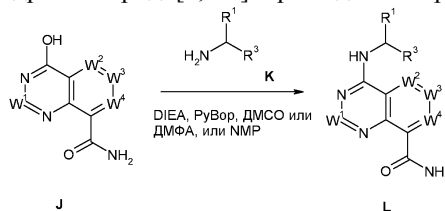


Схема 7: Азахиназолин карбоксамидное промежуточное соединение J подвергли реакции с промежуточным амином K в присутствии DIEA и PyBor в ДМСО или ДМФА или NMP при 50°C, получая желательное соединение L.

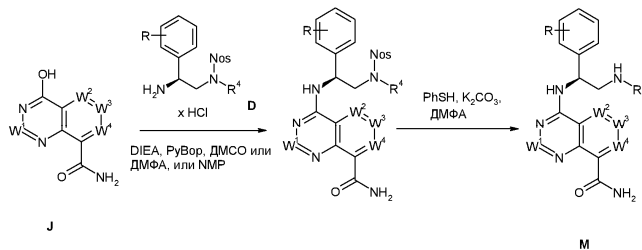


Схема 8:

Азахиназолин карбоксамидное промежуточное соединение J подвергли реакции с промежуточным амином D в присутствии DIEA и PyBor в ДМСО или ДМФА или NMP при 50°C, получая нозил-защищенное промежуточное соединение, которое обрабатывали тиофенолом в присутствии карбоната калия, получая желательное соединение M.

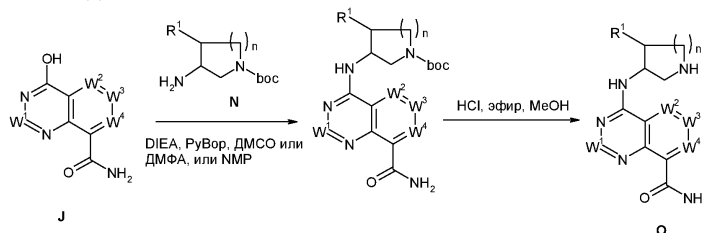


Схема 9:

Азахиназолин карбоксамидное промежуточное соединение J подвергли реакции с промежуточным амином N в присутствии DIEA и PyBor в ДМСО или ДМФА или NMP при 50°C, получая Вос-защищенное промежуточное соединение, которое обрабатывали раствором HCl/диоксан в MeOH, получая желательное соединение O.

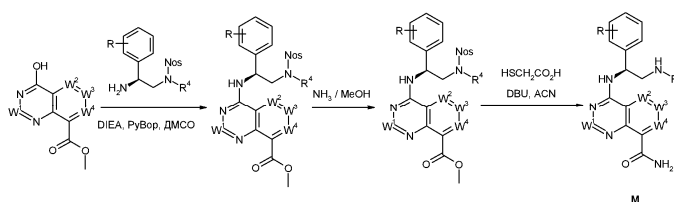


Схема 10:

Метил азахинозолин карбоксилатное промежуточное соединение подвергали реакции с промежуточным амином в присутствии DIEA и PyBop в ДМСО при 40°C, получая нозил-защищенное промежуточное соединение, которое затем превращали в его карбоксамидное промежуточное соединение с амином в метаноле. При денозилировании с меркаптоуксусной кислотой в присутствии основания получали желательное соединение М.

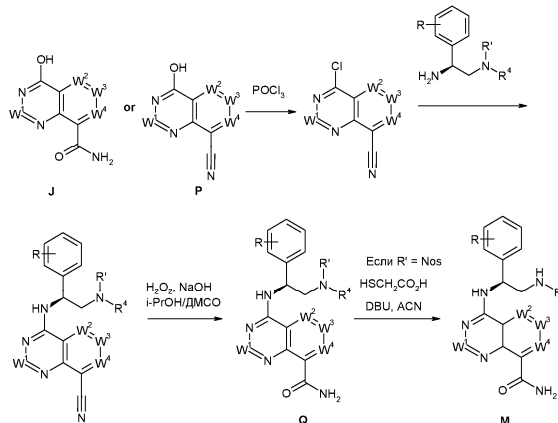
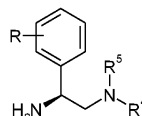


Схема 11:

Азахинозолин карбоксамидное промежуточное соединение J или азахинозолин нитрильное промежуточное соединение P подвергали реакции с триоксихлоридом фосфора, получая желательное хлоридное промежуточное соединение. Осуществляли реакцию указанного хлоридного промежуточного соединения с подходящим амином, получая желательное соединение Q (если R' не представляет собой) или нозил-защищенное промежуточное соединение (если R' = Nos), которое затем обрабатывали с меркаптоуксусной кислотой в присутствии основания, получая желательное соединение М.

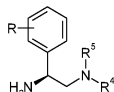
Пример 1. Синтез промежуточных соединений



Аминофенилэтанамин дигидрохлорид (В) (схема 1А)

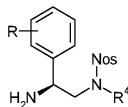
Раствор спиртового промежуточного соединения А (3,17 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали триэтиламино (9,52 ммоль) и метансульфонил хлоридом (4,76 ммоль), затем перемешивали в течение 30-60 мин перед закаливанием с насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органический слой экстрагировали с соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая соответствующий мезилат, который использовали без дополнительной очистки. Мезилат обрабатывали амином (2-5 экв. если чистый; или 1,5 экв. если в ТГФ растворе) при комнатной температуре в течение 30-60 мин. Полученный желательный 2-фенилэтан-1,2-диамин разводили EtOAc и подвергали водной экстракции с насыщенным бикарбонатом натрия. Органические слои промывали с соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После этого неочищенный остаток очищали путем хроматографии с нормальной фазой (20-50% EtOAc в гексанах на силикагеле), получая чистое желательное вос-защищенное аминофенилэтанаминное промежуточное соединение в виде белого твердого вещества с выходом (55-78%).

Суспензию Вос-защищенного амина фенилэтанаминного промежуточного соединения (0,22 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл) обрабатывали 4,0 М НСl в 1,4-диоксане (1,1 ммоль, ~ 5 экв) и содержимое перемешивали при комнатной температуре. Происходило растворение с последующим осаждением твердого вещества. Через 3 ч твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали простым диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали в вакууме в течение 2 ч, получая В в виде белого или не совсем белого твердого вещества (63-95%).



Амино фенилэтанамина дигидрохлорид (В) (Схема 1В) Суспензию циклического сульфонного промежуточного соединения С (52,52 ммоль) в CH_3CN (100 мл) обрабатывали вторичным амином (65,67 ммоль, 1,25 экв.), и содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 30-60 мин. Твердый осадок, который фильтровали, промывали MeOH или ацетоном (100 мл) и высушивали в вакууме в течение 2 ч, получая Вос-защищенное аминифенилэтанаминовое промежуточное соединение (60-77%) в виде белого твердого вещества.

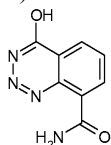
Суспензию Вос-защищенного аминифенилэтанаминового промежуточного соединения (38,61 ммоль) в безводном MeOH (50 мл) обрабатывали 2,0 М HCl в простом диэтиловом эфире (200 ммоль, ~5 экв.), и содержимое перемешивали при комнатной температуре. Происходило растворение, с последующим осаждением твердого вещества. Через 3 ч твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали простым диэтиловым эфиром (100 мл) и высушивали в вакууме в течение 2 ч, получая В в виде белого или не совсем белого твердого вещества (69-75%).



Аминофенилэтанамина дигидрохлорид (D) (схема 2)

N-алкил-4-нитробензолсульфонамид (7,84 ммоль) добавляли к суспензии порошкообразного гидроксида калия (15,68 ммоль) в CH_3CN (30,00 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Раствор циклического сульфонного промежуточного соединения С (7,47 ммоль) в MeCN (30,00 мл) добавляли по каплям и раствор перемешивали в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли 0,5 н. HCl (50 мл) и раствору позволяли перемешиваться дополнительно в течение 15 мин. Осадок образовывался через несколько минут. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл), и высушивали в вакууме, получая Вос-защищенное промежуточное соединение в виде бежевого твердого вещества (50-60%).

Суспензию Вос-защищенного промежуточного соединения (0,77 ммоль) в безводном MeOH (1 мл) обрабатывали 2,0 М HCl в простом диэтиловом эфире (4,6 ммоль, ~5 экв) и содержимое перемешивали при комнатной температуре. Происходило растворение, с последующим осаждением твердого вещества. Через 3 ч реакционную смесь развели простым диэтиловым эфиром (10 мл) и твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали простым диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали в вакууме, получая D в виде бежевого твердого вещества (65-75%).



4-гидроксibenzo[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (E) (схема 3)

2-Нитроизофталевая кислота.

Смесь 2-нитро-м-ксилола (10,0 г, 0,066 моль) и гидроксида натрия (2,29 г, 0,072 моль) в воде (200 мл) нагревали до 90°C и добавляли перманганат калия (41,0 г, 0,264 моль) партиями в течение периода 3 ч. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, промывали горячей водой (50 мл) и подкисляли, используя 6 н. HCl ($\text{pH} > 1$). Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали с отсасыванием, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (72% выход). ЖХ-МС [210 (М-Н)],

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, $J=7,80$ Гц, 2H), 7,80 (t, $J=7,80$ Гц, 1H).

2-Нитроизофталамид.

Смесь 2-нитроизофталевой кислоты (10,0 г, 0,047 моль), тионилхлорида (100 мл) и ДМФА (0,1 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (50 мл), охлаждали до 0°C и добавляли по каплям водный аммиак (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 6 ч, осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали с отсасыванием, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (61% выход). ЖХ-МС [208 (М-Н)],

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,28 (brs, 2H), 7,77 (brs, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H).

2-Аминоизофталамид.

Смесь 2-нитроизофталамида (6 г, 0,028 моль) и Pd/C (0,6 г) в ДМФА (100 мл) гидрировали при кт под давлением водорода в пневмокамере в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ДМФА и фильтрат упаривали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде коричневого твердого вещества (выход 78%). ЖХ-МС [178 (М-Н)],

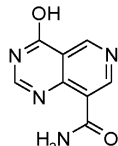
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,97 (s, 2H), 7,84 (brs, 2H), 7,65 (d, $J=7,76$ Гц, 2H), 7,22 (brs, 2H), 6,49 (t, $J=7,76$ Гц, 1H).

4-Гидроксibenzo[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид

Раствор 2-аминоизофталамида (4,0 г, 0,022 моль) в ДМФА (40 мл) добавляли к раствору нитрита

натрия (1,85 г, 0,0267 моль) в 0,5 М HCl (120 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и упаривали при пониженном давлении. Остаток взвешивали с водой и фильтровали, высушивали с отсасыванием, получая указанное в заглавии соединение С в виде белого твердого вещества (выход 84%). ЖХ-МС [191 (M+H)],

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 15,19 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 7,94 (dd, J=5,5, 14,4 Гц, 2H).



4-гидроксипиридо[4,3-d]пиридин-8-карбоксамид (F) (Схема 4)

Диметил 4-оксо-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Смесь диметил 3-оксопентандиоата (12 г, 69 ммоль), CH(OEt)₃ (15,1 г, 100 ммоль) и мочевины (6 г, 100 ммоль) в ксилоле (25 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали, промывали ксилол и ДХМ, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (выход 82,3%).

Диметил 4-хлорпиридин-3,5-дикарбоксилат.

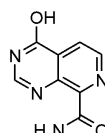
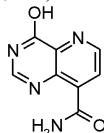
Смесь диметил 4-оксо-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (3 г, неочищенный) и POCl₃ (10 мл) нагревали до 140°C в запечатанной пробирке в течение 15 ч. Смесь охлаждали до КТ, вливали в лед и экстрагировали простым эфиром. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (выход 33,7%).

Метил 4-гидроксипиридо[4,3-d]пиридин-8-карбоксилат.

К смеси диметил 4-хлорпиридин-3,5-дикарбоксилата (0,6 г, 2,6 ммоль) и формимидаид ацетата (0,82 г, 7,8 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли NaN (0,31 г, 7,8 ммоль). Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 48 ч, охлаждали до КТ. Осадок фильтровали и промывали ЕА, получая указанное в заглавии соединение в виде серого твердого вещества (выход 56,1%).

4-Гидроксипиридо[4,3-d]пиридин-8-карбоксамид.

Смесь метил 4-гидроксипиридо[4,3-d]пиридин-8-карбоксилата (47 мг, 0,1 ммоль), NH₄OH (3 мл) и MeOH (10 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч в запаянной трубке. После этого смесь концентрировали и очищали путем преп-ВЭЖХ, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (выход 41,1%).



4-гидроксипиридо[3,2-d]пиридин-8-карбоксамид (G) и 4-гидроксипиридо[3,4-d]пиридин-8-карбоксамид (H) (схема 5)

3-Нитропиридин-2,4-дикарбоновая кислота.

К раствору гидроксида натрия (515,24 г; 12881,94 ммоль) в воде (15,00 л; 30,00 об.) добавляли 2,4-Диметил-3-нитро-пиридин (500,00 г; 3220,48 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C и добавляли небольшими порциями перманганат калия (5,25 кг; 32204,85 ммоль) и смесь нагревали в колбе с обратным холодильником, при этом перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и промывали водой (1 л). Фильтрат упаривали в вакууме до половины исходного объема с полученным раствором, охлажденным ~5°C. Добавляли по каплям HCl (конц., водн.) и pH доводили до ~2. Продукт экстрагировали с EtOAc (5×3 л). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде желтого твердого вещества (выход 12,4%).

ЖХ-МС [167 (M+H)],

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 14,2 (bs, 2H), 9,0-8,99 (d, 2H), 8,11-8,10 (d, 1H).

Диэтиловый эфир 3-нитропиридин-2,4-дикарбоновой кислоты.

К раствору 3-Нитропиридин-2,4-дикарбоновой кислоты (110,00 г; 0,40 моль) в ДМФА (1100,00 мл; 10,00 об.) добавляли карбонат калия (170,02 г; 1,19 моль) и йодэтан (94,95 мл; 1,19 моль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и фильтрат удаляли путем концентрации в вакууме. Остаток ресуспендировали в этилацетате (1 л), снова фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разводили холодной водой (1 л) и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3 × 1 л). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 300 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии через силикагель (60-120 меш), используя 5-10% EtOAc: Гексаны, получая ука-

занное в заглавии соединение в виде коричневой жидкости (выход 51,6%). ЖХ-МС [269 (M+H)],

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,94-8,93 (d, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 1,41-1,38 (m, 6H).

Диэтиловый эфир 3-аминопиридин-2,4-дикарбоновой кислоты.

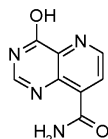
К раствору диэтилового эфира 3-нитропиридин-2,4-дикарбоновой кислоты (55,00 г; 0,19 моль) добавляли палладий на угле (10% мас.%) (6,00 г; 0,01 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч под давлением водорода 5 кг. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (60-120 меш), используя 15-20% EtOAc: петролейный эфир, получая указанное в заглавии соединение в виде желтого твердого вещества (выход 69,7%). ЖХ-МС [239 (M+H)],

^1H ЯМР(400 МГц, DMCO-d_6), 7,94-7,93 (d, 1H), 7,84-7,83 (d, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 1,33-1,29 (m, 6H)

4-Гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиламид (G) и 4-гидроксипиридо[3,4-d]пиримидин-8-карбоксиламид (H)

Раствор диэтилового эфира 3-аминопиридин-2,4-дикарбоновой кислоты (30,00 г; 0,13 моль) в формамиде (150,00 мл; 5,00 об.) перемешивали при 140°C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Через 5 ч перемешивания при 0°C, реакцию смесь фильтровали и собранные твердые вещества промывали водой (20 мл). С твердыми веществами приготавливали взвесь в IPA (20 мл), фильтровали и снова промывали IPA, затем высушивали с отсасыванием, получая смесь указанных в заглавии соединений (G, основной продукт) и (H, побочный продукт) в виде серого твердого вещества (выход 50,1%). ЖХ-МС [189 (M-H)],

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 12,42 (bs, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,88-8,87 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,13 (s, 1H)



4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) (схема 6)

4-Метил-3-нитропиридин-2(1H)-он.

2-Амино-4-метил-3-нитропиридин (120 г, 0,78 моль) суспендировали в воде (1,6 л), концентрированную серную кислоту (120 мл) добавляли по каплям, и прозрачный желтый раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Нитрит натрия (98 г, 1,42 моль), растворенный в воде (250 мл), добавляли медленно ниже поверхности жидкости реакционного раствора через длинностовольную воронку. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и кипятили до тех пор, пока не прекращалось выделение коричневого газа. Реакционный раствор охлаждали, фильтровали, и высушивали, получая указанное в заглавии соединение (выход 91,6%).

2-Бром-4-метил-3-нитропиридин.

4-метил-3-нитропиридин-2(1H)-он (110 г, 0,71 моль) суспендировали в дихлорэтано (1 л). Раствор оксидирида фосфора (317 г, 1,1 моль) в дихлорэтано (1 л) добавляли по каплям к нему при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 12 ч. Смеси предоставляли возможность охладиться до комнатной температуры, вливали в ледяную воду, и нейтрализовали карбонатом калия. Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором, и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель упаривали, получая указанное соединение (выход 71,8%).

4-метил-3-нитропиколинонитрил.

Бромпиридин (110 г, 0,51 моль) и свежеприготовленный цианид меди (50 г, 0,56 моль) нагревали в ДМФА (1 л) при 100°C в течение 13 ч. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и вливали в смесь EtOAc/ H_2O (1,5 л: 3 л). Полученную трехфазную смесь фильтровали из неорганического твердого материала. Органическую фазу отделяли, промывали водой и высушивали над сульфатом натрия.

Растворитель упаривали, получая указанное в заглавии соединение (выход 63,7%).

4-Метил-3-нитропиколинамид.

Нитрильное производное (106 г, 0,65 моль) осторожно растворяли в 90% серной кислоты (350 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Затем реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и вливали в измельченный. Осажденный амид фильтровали и высушивали при пониженном давлении (выход 59,5%).

3-Амино-4-метилпиколинамид.

В трехгорлую круглодонную колбу (4 л), оборудованную механической мешалкой и конденсором, загружали нитропроизводное (70 г, 0,39 моль), растворенное в i-PrOH (2 L). К ним добавляли NH_4Cl (7 г), HCl (7 мл), H_2O (7 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры флегмы. Железный порошок (156 г, 2,8 моль) добавляли небольшими порциями. После полного израсходования исходного вещества добавляли небольшими порциями карбонат натрия (106 г, 2,8 моль). Горячую реакционную смесь фильтровали; нерастворимое вещество промывали горячим этанолом несколько раз. Растворитель упаривали,

получая чистый аминовый продукт (выход 61,5%).

8-Метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он.

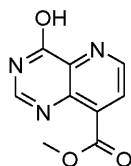
Аминовое производное (37 г, 0,24 моль) нагревали в колбе с обратным холодильником в избытке триэтилортоформата (500 мл) в течение 24 ч. Осадок собирали, промывали МТВЕ для получения указанного в заглавии соединения (выход 90,5%).

4-Оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновая кислота.

В двугорлую круглодонную колбу (2 л), оборудованную механической мешалкой, загружали 98% конц. серной кислоты (350 мл, $d=1,98$). К смеси осторожно добавляли пиримидин (35 г, 217 ммоль). Дихромат калия (95,8 г, 0,33 моль) добавляли порциями к реакционной смеси, поддерживая температуру в диапазоне 20-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Измельченный лед (~1,5 кг) добавляли к реакционной смеси небольшими порциями, поддерживая температуру в диапазоне 20-30°C. Карбонат калия добавляли порциями до pH ~1. Образованный осадок фильтровали, промывали водой и высушивали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (выход 72,4%).

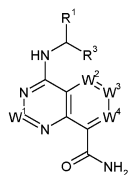
4-Гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиламид.

Кислотное промежуточное соединение (8,3 г, 43 ммоль) растворяли в ДМФА (200 мл) и к нему добавляли CDI (8,8 г, 54 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и наблюдали выделение газа. После завершения выделения газа реакционную смесь нагревали при этой же температуре дополнительно в течение часа, получая прозрачный раствор. Добавляли водный 25% аммиак (30 мл, 10 экв.) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разводили водой, фильтровали, промывали водой и высушивали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (выход 81,9%).



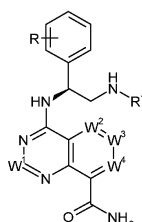
Метил 4-гидроксипиридо[3,4-d]пиримидин-8-карбоксилат (I) (схема 6)

4-Оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновую кислоту (39,0 г, 0,20 моль) растворяли в безводном NMP (700 мл) и добавляли CDI (41,3 г, 0,26 моль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C и наблюдали выделение газа. После завершения выделения газа реакционную смесь нагревали при этой же температуре дополнительно в течение часа, получая прозрачный раствор. К нему добавляли метанол (65 г, 2 моль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и органическое вещество осаждалось. Его фильтровали, промывали метанолом и высушивали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (I) (выход 75,0%).



4-замещенный-азахинозолин-8-карбоксамид (L) (схема 7)

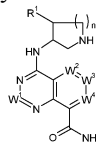
Смесь азахинозолин карбоксиамида J (0,21 ммоль), аминового промежуточного соединения K (0,21 ммоль), и DIEA (0,86 ммоль) суспендировали в растворителе (ДМФА или NMP или ДМСО) (2,00 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 мин перед добавлением RuBOP (0,59 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разво-дили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали либо путем ВЭЖХ с обращенной фазой или Biotage, получая желательный продукт L в виде не совсем белого твердого вещества (11-40%).



4-замещенный-азахинозолин-8-карбоксамид (M) (Схема 8)

Смесь нозилзащищенного амина D (0,34 ммоль), азахинозолин карбоксиамида J (0,44 ммоль), и DIEA

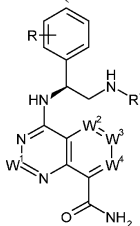
(0,68 ммоль) суспендировали в ДМСО (3,00 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при кт течение 5 мин перед добавлением PyBOP (0,44 ммоль). Реакцию перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали либо путем ВЭЖХ с обращенной фазой или Biotage, получая желательное нозил-защищенное промежуточное соединение в виде не совсем белого твердого вещества (40-92%). К раствору нозилзащищенного промежуточного соединения (0,38 ммоль) в ДМФА (3,00 мл) добавляли карбонат калия (1,13 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 10 мин. Добавляли бензолтиол (1,51 ммоль) с помощью шприца и раствор перемешивали интенсивно при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали либо путем ВЭЖХ с обращенной фазой или Biotage, получая желательный продукт М в виде белого твердого вещества (65-85%).



4-замещенный-азахинолин-8-карбоксамид (O) (схема 9)

Смесь Вос-защищенного амина N (0,53 ммоль), аза-хинолин карбоксамид J (0,53 ммоль), DIEA (1,58 ммоль) и PyBOP (0,79 ммоль) суспендировали в ДМСО (2,00 мл) в атмосфере Ar. Реакцию перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (25 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 4× водой (5 мл) и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали на Si-гель с Biotage (EtOAc/гексаны), получая желательное Вос-защищенное промежуточное соединение в виде не совсем белого твердого вещества (26-48%).

К раствору Вос-защищенного промежуточного соединения (0,12 ммоль) в метаноле (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (0,50 мл) и суспензию перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ВЭЖХ с обращенной фазой, получая желательные продукты O в виде белого твердого вещества (44-72%).

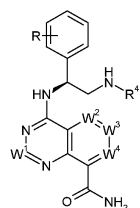


4-замещенный-азахинолин-8-карбоксамид (M) (схема 10)

Смесь метил азахинолин карбоксилата (2,4 ммоль), DIEA (4,8 ммоль) и PyBOP (2,9 ммоль) суспендировали в ДМСО (10 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 10 мин перед добавлением нозилзащищенного амина (2,4 ммоль). Реакцию перемешивали при 40°C в течение ночи. После охлаждения до КТ, реакцию разводили с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Разделенную органическую фазу промывали 1M HCl (1×), после этого водой (4×) и затем соевым раствором (1×). Органическую фазу высушивали над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенное вещество, которое очищали на Biotage, получая желательное метильное сложноэфирное промежуточное соединение в виде светло-желтой пены (50-65%).

Реакционную смесь метилового сложноэфирного промежуточного соединения (1,5 ммоль) в 7 н. аммиаке в MeOH (12 мл) перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, получая желательное нозилзащищенное амидное промежуточное соединение (80-85%).

К раствору нозилзащищенного амидного промежуточного соединения (0,6 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DBU (1,8 ммоль) и меркаптоуксусную кислоту (0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали и растворяли в ДХМ, который промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт. Затем желательный амид М выделяли путем растирания в порошок с дихлорметаном, получая не совсем белое твердое вещество (70-85%).

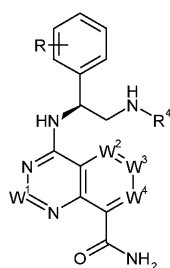


4-замещенный-азахинолин-8-карбоксамид (Q) (схема 11)

Азахинолин карбоксамид J (1,92 ммоль) нагревали в колбе с обратным холодильником в фосфо-

рил хлориде (215 ммоль) в течение 12-18 ч. После завершения реакцию концентрировали в вакууме с помощью ротационного испарения. После этого остаток ресуспендировали в холодном этилацетате и промывали ледяным насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая желательное бициклическое хлоридное промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества (34-94%). Амин (8,43 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (85 мл) в прозрачной, сухой, круглодонной колбе, оборудованной магнитной мешалкой. Туда добавляли основание Хьюнига (50 ммоль) и сульфат натрия (28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли бициклическое хлоридное промежуточное соединение (8,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 40°C в течение 12-18 ч. После завершения, реакцию концентрировали в вакууме с помощью ротационного испарения. Остаток очищали путем флеш-хроматографии на диоксиде кремния в 20-50% этилацетата в гексанах, получая желательное нитрильное промежуточное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (24-60%).

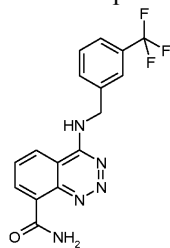
К смеси нитрильного промежуточного соединения (1,37 ммоль) и гидроксида натрия (5,46 ммоль) в изопропиловом спирте (5,00 мл) и минимальном ДМСО (0,5 мл) добавляли перекись водорода (8,2 ммоль). Смесь перемешивали до завершения реакции. Желательное амидное соединение Q выделяли путем разведения реакционную смесь водой (20 мл) с последующим фильтрованием твердых веществ (75-95%).



4-замещенный-азахинолин-8-карбоксамид (М) (Схема 11)

К раствору нозилзащищенного амидного промежуточного соединения (5,74 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли DBU (17,2 ммоль) и меркаптоуксусную кислоту (8,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения, реакцию концентрировали и ресуспендировали в дихлорметане, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем соевым раствором. После этого органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт. После этого желательный амид М выделяли путем растирания в порошок с дихлорметаном, получая не совсем белое твердое вещество (57-95%).

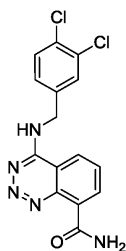
Пример 2. Синтез соединений в соответствии с изобретением



4-(3-Трифторметилбензиламино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (1)

Соединение 1 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 3-трифторметилбензиламин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [348 (М + 1)],

¹H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,36-9,33 (m, 2H), 8,55-8,49 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 5,00 (d, 2H).

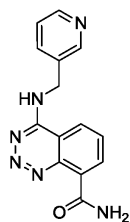


4-((3,4-дихлорбензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (2)

Соединение 2 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (3,4-дихлорфенил)метанамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии

соединение. ЖХ-МС [350 (M+1)],

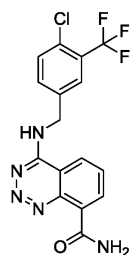
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,37 (s, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,90 (d, 1H).



4-((пиридин-3-илметил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (3)

Соединение 3 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где пиридин-3-илметанамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [281 (M+1)],

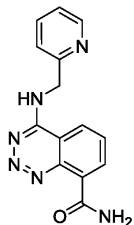
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d): δ 9,38-9,32 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,50-8,48 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,93 (s, 2H).



4-((4-хлор-3-(трифторметил)бензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (4)

Соединение 4 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (4-хлор-3-(трифторметил)фенил)метанамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]-триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [382 (M+1)],

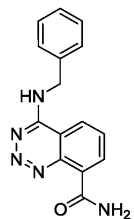
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d): δ 9,38-9,32 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 4,96 (d, 2H).



4-((пиридин-2-илметил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (5)

Соединение 5 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где пиридин-2-илметанамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [281 (M+1)],

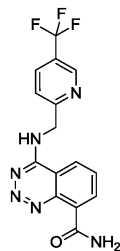
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d): δ 9,40 (s, 2H), 8,56-8,51 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,99 (d, 2H).



4-(бензиламино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (6)

Соединение 6 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где бензиламин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [280 (M+1)],

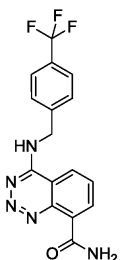
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d): δ 9,42 (s, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,92 (d, 2H).



4-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (7)

Соединение 7 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанами́н подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [349 (M+1)],

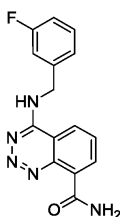
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,50 (t, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 5,07 (d, 2H).



4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (8)

Соединение 8 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (4-(трифторметил)фенил)метанами́н подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]-триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [348 (M+1)],

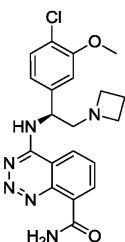
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,40-9,37 (m, 2H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,99 (d, 2H).



4-((3-фторбензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (9)

Соединение 9 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (3-фторфенил)метанами́н подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]-триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [298 (M+1)],

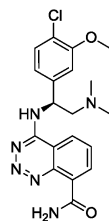
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,39 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 4,93 (d, 2H).



(S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-метоксифенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (10)

Соединение 10 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-метоксифенил)этанамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]-триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [413 (M + 1)],

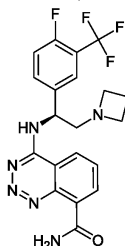
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,01 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,08 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 2H).



(S)-4-((1-(4-хлор-3-метоксифенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́д (11)

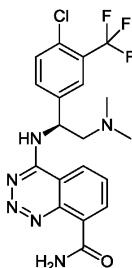
Соединение 11 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-1-(4-хлор-3-метоксифенил)-N2,N2-диметилаэтан-1,2-диамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́дом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [401 (M + 1)],

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,51 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,58 (dd, 2H), 8,08 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,92 (d, 6H).



(S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́д (12)

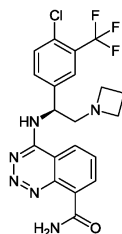
Соединение 12 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́д подвергали реакции с (S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амином, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [435 (M+1)].



(S)-4-((1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́д (13)

Соединение 13 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-N2,N2-диметилаэтан-1,2-диамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́дом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [439 (M+1)],

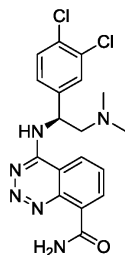
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,61 (brs, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,83-3,63 (m, 2H), 2,91 (s, 6H).



(S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́д (14)

Соединение 14 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксами́дом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [451 (M+1)],

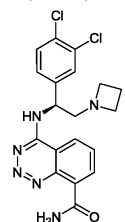
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,21-3,14 (m, 4H), 3,02 (t, 1H), 2,99-2,78 (m, 1H), 1,92 (t, 2H).



(S)-4-((1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (15)

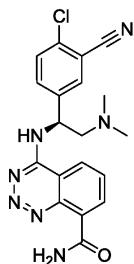
Соединение 15 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-1-(3,4-дихлорфенил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]-триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [407 (M + 1)],

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,63 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,91 (d, 6H).



(S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (16)

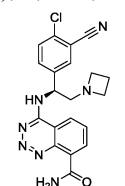
Соединение 16 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(3,4-дихлорфенил)этанамин подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [417 (M+1)].



(S)-4-((1-(4-хлор-3-цианофенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (17)

Соединение 17 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-5-(1-амино-2-(диметиламино)этил)-2-хлорбензонитрил подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [397 (M + 1)],

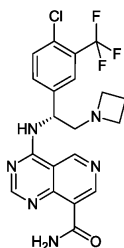
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,31 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,78 (q, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,24 (s, 6H).



(S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-цианофенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (18)

Соединение 18 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-5-(1-амино-2-(азетидин-1-ил)этил)-2-хлорбензонитрил подвергали реакции с 4-гидроксибензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [408 (M + 1)],

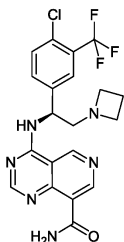
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,31 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,03 (t, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 3,21-3,12 (m, 4H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H).



(R)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[d][1,2,3]пиримидин-8-карбоксамид (19)

Соединение 19 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (R)-2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этанамин подвергали реакции с 4-гидрокси-пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [451 (M + 1)],

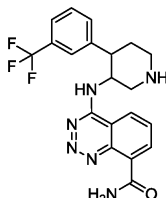
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,43 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,25 (dq, 4H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,14 (p, 2H).



(S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамид (20)

Соединение 20 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где (S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этанамин подвергали реакции с 4-гидрокси-пиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [451 (M+1)],

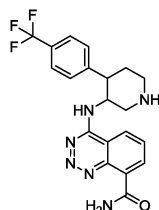
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,43 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,25 (dq, 4H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,14 (p, 2H).



4-((4-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (21)

Соединение 21 получали в соответствии с общей схемой синтеза 9, где амид 4-гидрокси-бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоновой кислоты подвергали реакции с трет-бутил 3-амино-4-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилатом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [417 (M+H)],

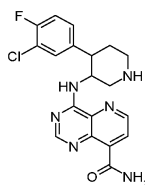
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04-7,89 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 5,42-5,26 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,35 (td, 1H), 3,23-2,90 (m, 2H), 2,52-2,00 (m, 2H).



4-((4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (22)

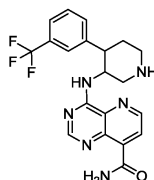
Соединение 22 получали в соответствии с общей схемой синтеза 9, где амид 4-гидрокси-бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоновой кислоты подвергали реакции с трет-бутил 3-амино-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилатом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [417 (M+H)],

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 9,04-8,92 (m, 1H), 8,61-8,43 (m, 3H), 8,11-7,92 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,64-7,46 (m, 5H), 5,58-5,44 (m, 1H), 3,71-3,44 (m, 4H), 3,30-3,09 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 1H), 2,08 (d, 1H).



4-[4-(3-Хлор-4-фторфенил)пиперидин-3-иламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (23)

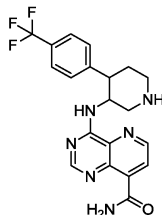
Соединение 23 получали в соответствии с общей схемой синтеза 9, где амид 4-гидрокси-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты подвергали реакции с трет-бутил 3-амино-4-(3-хлор-4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [401 (M+H)].



4-((4-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (24)

Соединение 24 получали в соответствии с общей схемой синтеза 9, где амид 4-гидрокси-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты подвергали реакции с трет-бутил 3-амино-4-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилатом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [417 (M+H)].

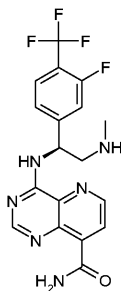
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,78 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,03-8,95 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,88-8,73 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,43 (d, 2H), 5,22-5,02 (m, 1H), 3,60-3,38 (m, 3H), 3,14 (q, 1H), 2,99 (q, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,08 (dt, 2H).



4-((4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (25)

Соединение 25 получали в соответствии с общей схемой синтеза 9, где амид 4-гидрокси-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты подвергали реакции с трет-бутил 3-амино-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилатом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ-МС [417 (M+H)].

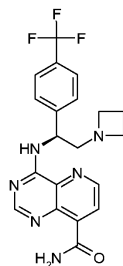
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,77 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,93-8,82 (m, 1H), 8,82-8,70 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,48 (t, 4H), 5,37-5,21 (m, 1H), 3,75-3,42 (m, 1H), 3,26-3,06 (m, 1H), 2,02 (d, 1H).



Амид 4-[(S)-1-(3-фтор-4-трифторметилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (26)

Соединение 26 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-фтор-4-трифторметилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидроклоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [409 (M+H)];

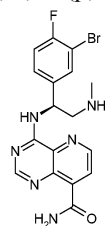
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,01 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,45-8,34 (m, 1H), 8,25-8,10 (m, 1H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=12,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,53 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,05-2,88 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (s, 1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (27)

Соединение 27 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-трифторметилфенил)этиламин дигидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [417 (M+H)];

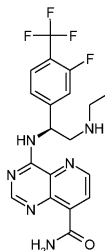
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (d, J=3,4 Гц, 1H), 9,11 (d, J=7,9 Гц, 1H), 9,01 (dd, J=4,5, 1,0 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (dd, J=4,5, 1,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,83-7,50 (m, 3H), 5,36 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,21-2,99 (m, 4H), 2,84 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (p, J=6,9 Гц, 2H).



Амид 4-[(S)-1-(3-бром-4-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (28)

Соединение 28 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-бром-4-фторфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде бежевого твердого вещества. ЖХ/МС [419 (M+H)];

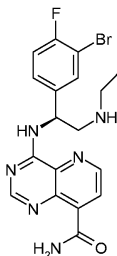
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 9,40 (d, 1H), 9,02 (dd, 1,9 Гц, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-7,76 (m, 1H), 7,55 (ddd, 4,7, 2,1 Гц, 1H), 7,36 (td, 1H), 5,88-5,57 (m, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-2-этиламино-1-(3-фтор-4-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (29)

Соединение 29 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-фтор-4-трифторметилфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС [423 (M+H)];

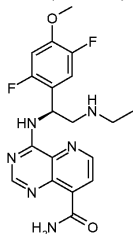
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,93 (d, J=3,7 Гц, 1H), 9,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,01 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,51 (q, J=4,9 Гц, 1H), 3,20 (dd, J=12,5, 8,1 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 2,70-2,53 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,1 Гц, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(3-бром-4-фторфенил)-2-этиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (30)

Соединение 30 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-бром-4-фторфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [434 (M+H)];

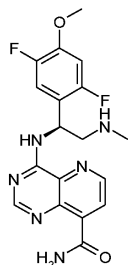
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,02 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,35 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,78-5,51 (m, 1H), 3,55-3,36 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,93-2,69 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-2-этиламиноэтиламино]-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (31)

Соединение 31 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС [403 (M+H)];

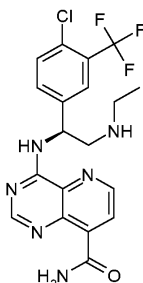
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 9,03 (d, J=26,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,40 (dd, J=12,1, 7,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=11,5, 7,3 Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (dd, J=12,3, 8,5 Гц, 1H), 2,91 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 0,97 (t, J=7,1 Гц, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (32)

Соединение 32 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [389 (M+H)];

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03-9,86 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,98 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,24-8,07 (m, 1H), 7,42 (dd, J=12,1, 7,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=11,5, 7,2 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,11 (dd, J=12,3, 8,5 Гц, 1H), 2,85 (dd, J=12,4, 5,3 Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

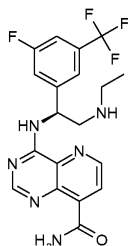


Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-этиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (33)

Соединение 33 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде бежевого твердого вещества. ЖХ/МС [439 (M+H)];

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d,

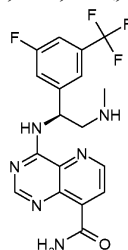
$J=4,5$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,17 (dd, $J=12,4, 8,0$ Гц, 1H), 3,00 (dd, $J=12,4, 5,6$ Гц, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 0,97 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).



Амид 4-[(S)-2-этиламино-1-(3-фтор-5-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (34)

Соединение 34 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-фтор-5-трифторметилфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС [423 (M+H)];

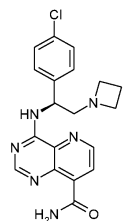
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,73-5,28 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,56 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,97 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(3-фтор-5-трифторметилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (35)

Соединение 35 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-фтор-5-трифторметилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [409 (M+H)];

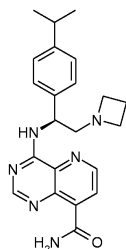
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,01 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,15 (dd, $J=12,3, 8,3$ Гц, 1H), 2,95 (dd, $J=12,3, 5,5$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлорфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (36)

Соединение 36 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлорфенил)этиламин дигидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ/МС [383(M+H)];

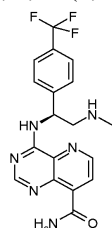
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 9,27-8,84 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,37-4,98 (m, 2H), 3,16-2,94 (m, 3H), 2,78 (dd, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 2,07-1,65 (m, 2H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-изопропилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (37)

Соединение 37 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-изопропилфенил)-этиламин дигидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ/МС [391 (M+H)];

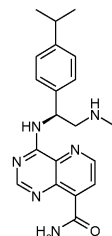
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 9,38-8,87 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,60-4,97 (m, 1H), 3,16-2,99 (m, 5H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,74 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 2,02-1,72 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 6H).



Амид 4-[(S)-2-метиламино-1-(4-трифторметилфенил)этиламино-1-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (38)

Соединение 38 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-трифторметилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [391 (M+H)];

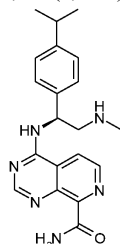
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (s, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,94 (dd, J=12,2, 4,9 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(4-изопропилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (39)

Соединение 39 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где смесь 4-гидрокси-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиламида (G) и 4-гидроксипиридо[3,4-d]пиримидин-8-карбоксиламида (H) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-изопропилфенил)этил]-N-метил-4-нитро-бензол-сульфонамид гидрохлорид. Указанное в заглавии соединение выделяли в виде основного продукта (белое твердое вещество). ЖХ/МС [365 (M+H)];

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 9,03 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,92-5,76 (m, 1H), 3,89-3,65 (m, 1H), 3,39 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 6H).

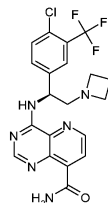


Амид 4-[(S)-1-(4-изопропилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,4-d]пиримидин-8-карбоновой

кислоты (40)

Соединение 40 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где смесь 4-Гидрокси-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиамида (G) и 4-гидроксипиридо[3,4-d]пиримидин-8-карбоксиамида (H) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-изопропилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлорид. Указанное в заглавии соединение выделяли в виде побочного продукта (белое твердое вещество). ЖХ/МС [365 (M+H)];

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (s, 2H), 8,82-8,58 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 6H).

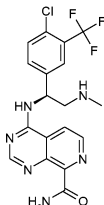


4-[(S)-2-Азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамида (41)

Соединение 41 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиамид (G) подвергали реакции с (S)-2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этанамин дигидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ/МС [451 (M+H)];

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,38 (t, 1H), 3,11 (ddd, 5H), 2,84 (dd, 1H), 1,93 (p, 2H).

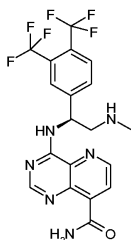
IC₅₀ p70S6K: 1,6 нМ, Akt: 11 нМ



Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,4-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (42)

Соединение 42 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где смесь 4-гидрокси-пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиамида (G) и 4-гидроксипиридо[3,4-d]пиримидин-8-карбоксиамида (H) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом. ЖХ/МС [425 (M+H)];

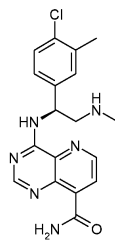
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,64-5,44 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).



4-[(S)-1-(3,4-Бис-трифторметилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиамид (43)

Соединение 43 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамида (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3,4-бис-трифторметилфенил)-этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [459 (M+H)];

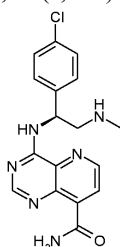
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (q, 2H), 5,62 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,32 (d, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (44)

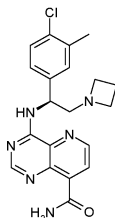
Соединение 44 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-метилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [371 (M+H)];

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,99 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,54-5,26 (m, 1H), 3,21-3,03 (m, 1H), 3,00-2,77 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,78 (s, 1H).



Амид 4-[(S)-1-(4-хлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (45)

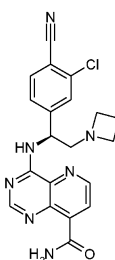
Соединение 45 получали в соответствии с общей схемой синтеза 8, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [357 (M+H)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-метилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (46)

Соединение 46 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-метилфенил)этиламин дигидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ/МС [397 (M+H)];

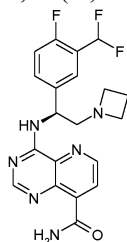
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,99 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 5,34-5,17 (m, 1H), 3,20-2,98 (m, 5H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,84 (m, 1H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-хлор-4-цианофенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (47)

Соединение 47 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с 4-((S)-1-амино-2-азетидин-1-ил-этил)-2-хлорбензонитрил гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [409 (M+H)];

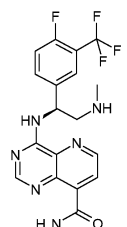
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,27-2,97 (m, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,01-1,83 (m, 4H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-дифторметил-4-фторфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (48)

Соединение 48 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-дифторметил-4-фторфенил)-этиламин гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [409 (M+H)];

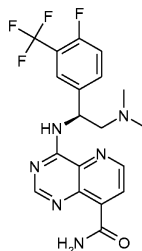
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,34 (dd, 1H), 3,20-3,02 (m, 4H), 2,84 (dd, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H).



Амид 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (49)

Соединение 49 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-Амино-2-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [409 (M+H)];

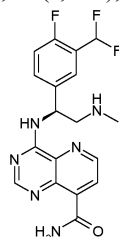
^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,47 (d, 3H), 7,72 (dd, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-2-диметиламино-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (50)

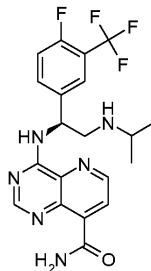
Соединение 50 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-N2,N2-диметиламин-1,2-диамин гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [423 (M+H)];

^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,55-8,42 (m, 3H), 7,90-7,73 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,17 (s, 6H).



Амид 4-[(S)-1-(3-дифторметил-4-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (51)

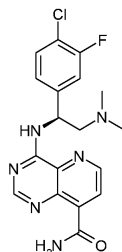
Соединение 51 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-дифторметил-4-фторфенил)-этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [391 (M+H)].



Амид 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-2-изопропиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (52)

Соединение 52 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этил]-N-изопропил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [437 (M+H)];

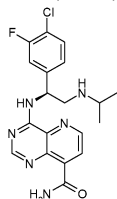
^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,49 (t, 3H), 7,79-7,64 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,14 (dt, 2H), 2,89-2,72 (m, 1H), 1,03 (t, 6H).



Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-диметиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (53)

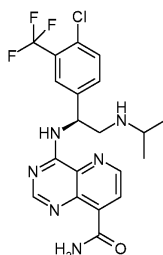
Соединение 53 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-N,N-диметиламиноэтан-1,2-диамин гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [390 (M+H)];

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,29 (s, 6H).



Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-изопропиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (54)

Соединение 54 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)этил]-N-изопропил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [404 (M+H)].

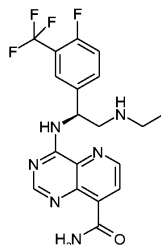


Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-изопропиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (55)

Соединение 55 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-

d]пиримидин-8-карбоксамида (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этил]-N-изопропил-4-нитробензолсульфонамидом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [454 (M+H)];

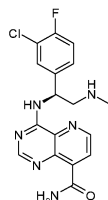
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 0,96 (dd, 6H).



Амид 4-[(S)-2-этиламино-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (56)

Соединение 56 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамида (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [423 (M+H)];

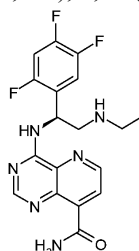
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,93 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,62-2,52 (q, 2H), 0,97 (t, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (57)

Соединение 57 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамида (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-хлор-4-фторфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [376 (M+H)];

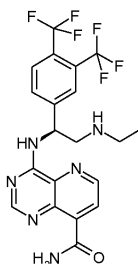
^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,46 (dd, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,34 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-2-этиламино-1-(2,4,5-трифторфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (58)

Соединение 58 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамида (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(2,4,5-трифторфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [391 (M+H)];

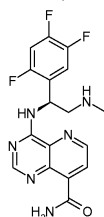
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (td, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,55 (q, 2H), 0,98 (t, 3H).



Амид 4-[(S)-1-(3,4-бис-трифторметилфенил)-2-этиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (59)

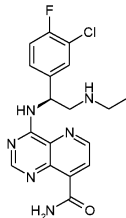
Соединение 59 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3,4-бис-трифторметилфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [473 (M+H)];

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,99 (q, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,58 (d, 2H), 0,98 (t, 3H).



Амид 4-[(S)-2-метиламино-1-(2,4,5-трифторфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (60)

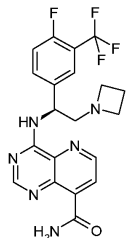
Соединение 60 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(2,4,5-трифторфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [377 (M+H)].



Амид 4-[(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-этиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (61)

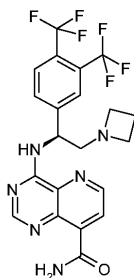
Соединение 61 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-хлор-4-фторфенил)этил]-N-этил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [390 (M+H)];

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,57 (dt, 2H), 0,98 (t, 3H).



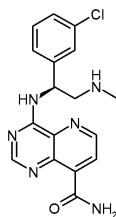
Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (62)

Соединение 62 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этиламино, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [390 (M+H)].



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3,4-бис-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (63)

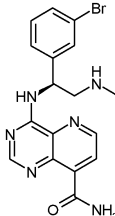
Соединение 63 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(3,4-бис-трифторметилфенил)этиламино, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [485 (M+H)].



Амид 4-[(S)-1-(3-хлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (64)

Соединение 64 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [357 (M+H)]

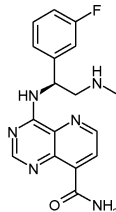
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47-7,26 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)



Амид 4-[(S)-1-(3-бромфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (65)

Соединение 65 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-бромфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [401, 403 (M+H)]

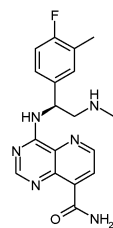
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)



Амид 4-[(S)-1-(3-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (66)

Соединение 66 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-фторфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение.

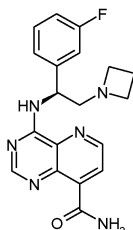
ЖХ/МС [341 (M+H)].



Амид 4-[(S)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (67)

Соединение 67 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [355 (M+H)]

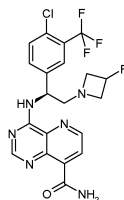
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (68)

Соединение 68 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этиламин гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [367 (M+H)]

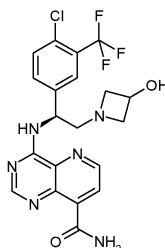
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 1,96 (m, 2H).



Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (69)

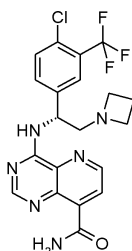
Соединение 69 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)этиламин гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [469 (M+H)]

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (т, 5,6 Гц, 1H).



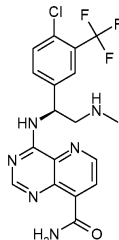
Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (70)

Соединение 70 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этиламин гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [467 (M+H)].



4-[(R)-2-Азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиламид (71)

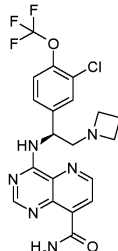
Соединение 71 получали в соответствии с общей схемой синтеза 7, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (R)-2-азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этиламин гидрохлоридом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [451 (M+H)].



Амид 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (72)

Соединение 72 получали в соответствии с общей схемой синтеза 10, где метил 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксилат (I) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамидом, получая указанное в заглавии соединение. ЖХ/МС [425 (M+H)];

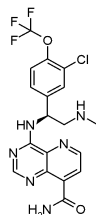
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,13 (dd, J=12,3, 8,3 Гц, 1H), 2,94 (dd, J=12,4, 5,8 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (s, 1H).



4-[(S)-2-Азетидин-1-ил-1-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиламид (73)

Соединение 73 получали в соответствии с общей схемой синтеза 11, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с (S)-2-азетидин-1-ил-1-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)этиламин гидрохлоридом, получая 33 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [467 (M+H)];

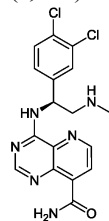
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 9,00 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,33 (q, J=7,7 Гц, 1H), 3,13 (гепт, J=6,7 Гц, 4H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,82 (dd, J=12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,92 (p, J=7,0 Гц, 2H).



4-[(S)-1-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиламид (74)

Соединение 74 получали в соответствии с общей схемой синтеза 11, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамид (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамид гидрохлоридом, получая 57 мг указанного в заглавии соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [441 (M+H)];

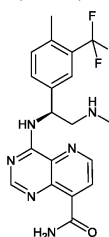
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,92 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 9,35-9,22 (m, 1H), 9,01 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,61-7,47 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,26 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,05 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H).



4-[(S)-1-(3,4-Дихлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксиламид (75)

Соединение 75 получали в соответствии с общей схемой синтеза 11, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамида (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(3,4-дихлорфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамидом. ЖХ/МС [391 (M+H)],

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,94 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H).



Амид 4-[(S)-2-метиламино-1-(4-метил-3-трифторметилфенил)этиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоновой кислоты (76)

Соединение 76 получали в соответствии с общей схемой синтеза 11, где 4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-карбоксамида (G) подвергали реакции с N-[(S)-2-амино-2-(4-метил-3-трифторметилфенил)этил]-N-метил-4-нитробензолсульфонамидом. ЖХ-МС [405 (M + 1)];

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,95 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 9,21 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 9,00 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,15 (dd, $J=12,4, 8,4$ Гц, 1H), 2,92 (dd, $J=12,3, 5,5$ Гц, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).

Пример 3. Анализ p70S6K фермента

Соединения, ингибирующие p70S6K, разводили и помещали в планшеты на 96 лунок. После этого в планшет с соединением добавляли реакционную смесь, включающую следующие компоненты, для иницирования ферментативной реакции: p70S6K (3 нМ, T412E мутантный, Millipore) смешивали с 24 мкМ АТФ в буфере для анализа, содержащем 100 мМ Hepes (pH 7,5), 5 мМ MgCl_2 , 1 мМ DTT, 0,015% Brij и 1 мкМ субстратного пептида FITC-АНА-AKRRRLSSLRA-OH (имеющего происхождение из последовательности рибосомного белка S6, FITC = флуоресцеин изотиоцианат, АНА = 6-аминогексановая кислота). Реакцию инкубировали в течение 90 мин при 25°C, перед добавлением 10 мМ EDTA для остановки реакции. Пропорции субстрата и пептидного продукта (фосфорилированного) анализировали на Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, используя давление - 1,4 psi, и возрастающие и понижающие напряжения - 3000 и - 700 соответственно. Пики продуктов анализировали перед пиками субстратов на полученных хроматограммах. Для оценки ингибирующего потенциала соединений, определяли значения IC_{50} , как описано ниже.

Пример 4. Анализ АКТ/ПКВ киназы

Для измерения АКТ ингибирования на Caliper Life Sciences LC3000, использовали прибор регулирования подачи жидкости Mosquito для подачи 125 нл подходящей концентрации ингибитора в 100% ДМСО (для расчета кривой дозовой зависимости) в каждую лунку планшета на 384 лунки. Для этой реакции, добавляли следующие компоненты до конечного объема 12,5 мкл:

0,1 нг/мкл His-AKT (полноразмерный) (Invitrogen, № партии P2999,
№ серии 641228C);
160 мкМ АТФ (Fluka, 02055);
1 мМ DTT (Sigma, D0632);
1 мМ MgCl_2 (Sigma, M1028);
1 мкМ субстратный пептид (последовательность FITC-АНА-GRPTSSFAEG-NH₂), синтезированный сервисом Tufts Peptide Synthesis;
100 мМ HEPES pH 7,5 (Calbiochem, 391338); и
0,015 % Brij-35 (Sigma, B4184).

Реакцию инкубировали в течение 90 мин при 25°C, и после этого останавливали путем добавления

70 мкл стоп-буфера (100 мМ HEPES pH 7,5, 0,015% Brij-35, 10 мМ EDTA (Sigma, E7889)). Планшет анализировали на Caliper LC 3000 в формате анализа внесхемового сдвига подвижности, используя следующие параметры для 12-соломинкового чипа: давление при скрининге -2,3 psi, повышающее напряжение - 500, и понижающее напряжение -3000. Эти условия вызывают разделение нефосфорилированного субстрата и фосфорилированного пептидного продукта в виде отдельных пиков, предоставляя возможность прямого измерения процента превращения субстрата в продукт. Процент превращения наносили на график относительно концентрации ингибитора для получения сигмоидальной кривой дозовой зависимости, на основании которой рассчитывали IC_{50} .

Значения для анализа ингибирования p70S6K и АКТ ферментов для выбранных соединений, представленных в экспериментальном разделе, указаны в табл. 1. Данные представлены следующим образом: +++++: < 25 нМ; +++++: 25 - 100 нМ; ++++: 101 нМ-500 нМ; ++: 501 нМ - 1000 нМ; +: > 1 мМ.

Таблица 1. Ингибирование p70S6K фермента с помощью соединений, описанных формулой (I)

Соединение	IC_{50} p70S6K (нМ)	IC_{50} АКТ (нМ)
1	+++	+
2	+++++	+
3	+	+
4	+++++	+
5	+	+
6	++	+
7	+	+
8	++++	+
9	++	+
10	+++++	+++
11	++++	+++
12	+++++	+++++
13	+++++	+++++
14	+++++	+++++
15	+++++	+++++
16	+++++	+++++
17	++++	+++
18	+++++	+++
19	+	+
20	+++++	++++
21	+++++	+++++
22	+++++	+++
23	++++	+++
24		
25	+++++	++
26	+++++	+++++

27	+++++	+++
28	+++++	+++++
29	+++++	++++
30	+++++	++++
31	++++	+
32	+++++	+++
33	+++++	++++
34	++++	+++
35	+++++	++++
36	+++++	+++
37	+++++	++
38	++++	++++
39	+++++	+++
40	++++	+
41	+++++	+++++
42	+++++	+++++
43	+++++	+++++
44	+++++	+++++
45	+++++	++++
46	+++++	+++++
47	+++++	+++++
48	+++++	+++++
49	+++++	+++++
50	+++++	++++
51	+++++	+++++
52	++++	+++
53	+++++	++++
54	++++	+++
55	+++	+++
56	+++++	++++
57	+++++	+++++
58	++++	+++
59	+++++	+++++
60	++++	++++
61	+++++	++++
62	+++++	+++++
63	+++++	+++++
64	+++++	+++++
65	+++++	+++++
66	+++++	+++++
67	+++++	+++++
68	+++++	++++
69	+++++	++++
70	+++++	++++
71	++	+
72	+++++	+++++
73	+++++	++++
74	+++++	++++
75	+++++	+++++
76	+++++	+++++

Пример 5. Фармацевтические препараты

(А) Флаконы для инъекций:

рН раствора 100 г активного компонента в соответствии с изобретением и 5 г двузамещённого фосфорнокислого натрия в 3 л бидистиллированной воды доводили до рН 6,5, используя 2 н. соляную кислоту, стерилизовали фильтрацией, переносили во флаконы для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекции содержал 5 мг активного компонента.

(Б) Суппозитории:

Смесь 20 г активного компонента в соответствии с изобретением расплавляли с 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, разливали в пресс-формы и охлаждали. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного компонента.

(В) Раствор:

Раствор готовили с 1 г активного компонента в соответствии с изобретением, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл бидистиллированной воды. Значение рН доводили до 6,8, и раствор доводили до 1 л и стерилизовали путем облучения. Этот раствор можно использовать в форме глазных капель.

(Г) Мазь:

500 мг активного компонента в соответствии с изобретением смешивали с с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

(Д) Таблетки: Смесь 1 кг активного компонента в соответствии с изобретением, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния спрессовывали для получения таблеток общепринятым способом таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного компонента.

(Е) Таблетки, покрытые оболочкой:

Таблетки спрессовывали аналогично примеру Д и затем покрывали обычным способом покрытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

(Ж) Капсулы:

2 кг активного компонента в соответствии с изобретением помещали в твердые желатиновые капсулы обычным способом таким образом, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного компонента.

(3) Ампулы:

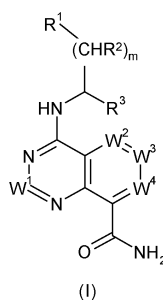
Раствор 1 кг активного компонента в соответствии с изобретением в 60 л бидистиллированной воды стерилизовали фильтрацией, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного компонента.

(И) Спрей для ингаляции:

14 г активного компонента в соответствии с изобретением растворяли в 10 л изотонического раствора NaCl и раствор переносили в коммерчески доступные контейнеры для распыления с насосным механизмом. Раствор можно распылять в рот или нос. Одни впрыск аэрозоля (около 0,1 мл) соответствует дозе приблизительно 0,14 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где W^1 представляет собой N ;

W^2 представляет собой СН;

W^3 представляет собой СН:

W^4 представляет собой СН;

R¹ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -CF₃, -CN, -OA или -Hal;

каждый R^2, R^4, R^5 независимо представляет собой Y :

R^3 представляет собой Y или $-(CH_2)_p-NR^4R^5$; или

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым каждый присоединен, могут образовывать $-(CH_2)_n-NY-(CH_2)_p$; или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым каждый присоединен, могут образовывать $-(CY_2)_q-$;

Y представляет собой N или A;

А представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, имеющий 1-10 атомов углерода, в котором 1-7 атомов водорода могут быть заменены независимо друг от друга Hal;

NaI представляет собой F, Cl, Br или I;

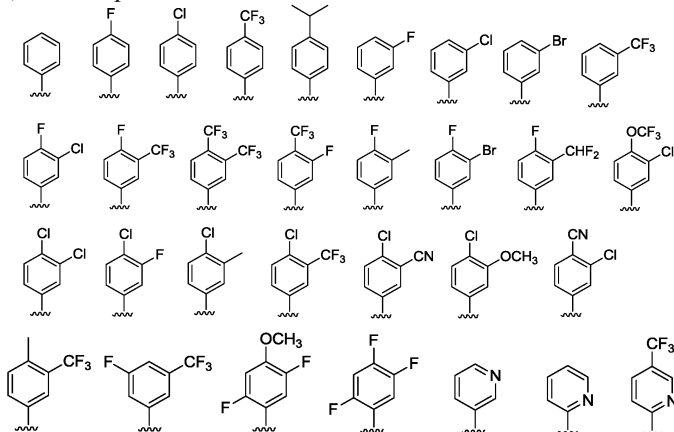
m представляет собой 0 или 1;

каждый n или p независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3 и

q представляет собой 2, 3, 4, 5 или 6;

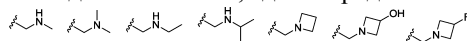
и/или его физиологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой

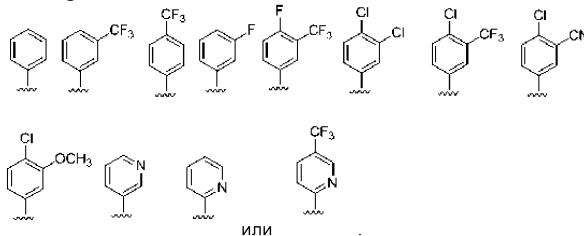


3. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой H или $-(CH_2)_p-NR^4R^5$.

4. Соединение по п.3, где R^3 представляет собой H,



5. Соединение по п.2, где R^1 представляет собой



6. Соединение по п.4, где R^3 представляет собой H, или .

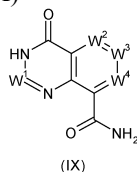
7. Соединение по п.1, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым каждый присоединен, представляют собой



8. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, включающей

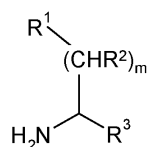
- 4-(3-трифторметилбензиламино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (1);
 - 4-((3,4-дихлорбензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (2);
 - 4-((пиридин-3-илметил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (3);
 - 4-((4-хлор-3-(трифторметил)бензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (4);
 - 4-((пиридин-2-илметил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (5);
 - 4-(бензиламино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (6);
 - 4-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (7);
 - 4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (8);
 - 4-((3-фторбензил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (9);
 - (S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-метоксифенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (10);
 - (S)-4-((1-(4-хлор-3-метоксифенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (11);
 - (S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (12);
 - (S)-4-((1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (13);
 - (S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (14);
 - (S)-4-((1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (15);
 - (S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (16);
 - (S)-4-((1-(4-хлор-3-цианофенил)-2-(диметиламино)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (17);
 - (S)-4-((2-(азетидин-1-ил)-1-(4-хлор-3-цианофенил)этил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (18);
 - 4-((4-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (21) и
 - 4-((4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)бензо[d][1,2,3]триазин-8-карбоксамид (22).
9. Способ получения соединения формулы (I), который включает стадии:

(а) взаимодействие соединения формулы (IX)



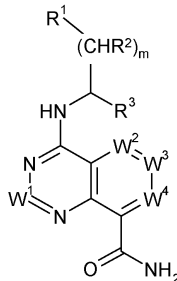
(IX)

где W^1 , W^2 , W^3 и W^4 имеют значения, указанные в п.1, с соединением формулы (X)



(X)

где R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные в п.1, с получением соединения формулы (I)



(I)

где W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , R^1 , R^2 , R^3 и m имеют значения, указанные в п.1; и

(б) основание или кислота соединения формулы (I) может быть превращена в его соль.

10. Лекарственное средство, обладающее активностью р70S6K ингибиторов, содержащее по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-8 и/или его физиологически приемлемую соль.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью р70S6K ингибиторов, которая содержит в качестве активного компонента по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-8 и/или его физиологически приемлемую соль совместно с фармацевтически переносимыми наполнителями.

12. Применение соединения по любому из пп.1-8 и/или его физиологически приемлемой соли для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболевания, которое вызывается, опосредуется и/или распространяется с помощью р70S6K активности.

13. Применение соединения по любому из пп.1-8 и/или его физиологически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболевания, которое вызывается, опосредуется и/или распространяется с помощью р70S6K активности.

14. Способ лечения заболевания, которое вызывается, опосредуется и/или распространяется с помощью р70S6K активности, в котором по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-8 и/или его физиологически приемлемую соль вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

15. Способ по п.14, где заболевания представляют собой гиперпролиферативные нарушения.

16. Способ по п.14, где заболевание выбрано из группы, включающей злокачественное новообразование, метастазы, опухоль, нарушение ангиогенеза, опухолевый ангиогенез, доброкачественную гиперплазию, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркому Капоши, заболевания предстательной железы, связанные с васкулогенезом или ангиогенезом, воспаления, панкреатит, ретинопатию, ретинопатию недоношенных, диабетическую ретинопатию, диабет, боль, рестеноз, псориаз, экзему, склеродерму и возрастную дегенерацию жёлтого пятна.

17. Способ ингибирования р70S6K, где систему, экспрессирующую р70S6K, подвергают контакту с по меньшей мере одним соединением по любому из пп.1-8 и/или его физиологически приемлемой солью в условиях так, чтобы ингибировалась р70S6K.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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