

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042574

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.27

(21) Номер заявки
202092291

(22) Дата подачи заявки
2019.03.29

(51) Int. Cl. C07D 215/233 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ НА ОСНОВЕ ХИНОЛИНА ИЛИ ХИНАЗОЛИНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201810277244.2

(32) 2018.03.30

(33) CN

(43) 2021.01.20

(86) PCT/CN2019/080659

(87) WO 2019/185064 2019.10.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХАЙХЭ БАЙОФАРМА КО., ЛТД.;
ЦЗИНАНЬ ЮНИВЕРСИТИ;
ШАНХАЙ ИНСТИТУТ ОФ
МАТЕРИА МЕДИКА, ЧАЙНИЗ
АКАДЕМИ ОФ САЙЕНСИЗ (CN)

(72) Изобретатель:

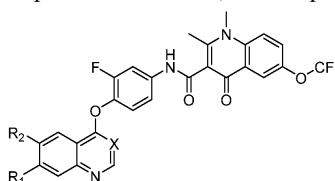
Дин Кэ, Гэн Мэйюй, Чань Шинпань,
Дин Цзянь, Тань Ли, Ай Цзин, Чжан
Чжан, Пэн Ся, Жэнь Сяомэй, Цзи
Иньчунь, Ту Чжэнчао, Дай Ян, Лу
Сяюнь (CN)

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(56) WO-A1-2017028797
CN-A-107151240
CN-A-102643268

(57) Изобретение относится к соединению на основе хинолина или хиназолина, представленному формулой (I), его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомеру



Настоящее изобретение также относится к применению указанного соединения в качестве ингибитора киназ AXL и Flt3, к применению указанного соединения для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения опухоли и к фармацевтической композиции для предупреждения или лечения опухоли, содержащей указанное соединение в качестве активного ингредиента. Соединение по настоящему изобретению может подавлять пролиферацию, миграцию и инвазию различных опухолевых клеток. Дополнительно соединение на основе хинолина или хиназолина по настоящему изобретению имеет отличную метаболическую стабильность, высокую противоопухолевую активность *in vivo*, слабые токсичные побочные эффекты и его можно использовать для получения лекарственного средства для предупреждения гиперпролиферативных заболеваний, таких как опухоли, у людей и других млекопитающих.

B1

042574

042574

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к области технологии медицинской химии, в частности к соединению на основе хинолина или хиназолина и путям его применения.

Предпосылки изобретения

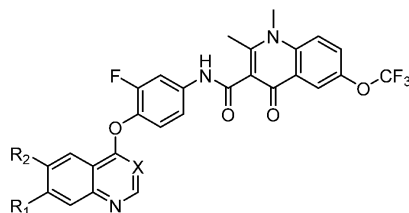
AXL является представителем класса рецепторных тирозинкиназ и принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ TAM, которое также включает два других члена: Mer и Tug3. Впервые представители TAM были обнаружены в опухолевых клетках, сверхэкспрессия и эктопическая экспрессия в которых тесно связана с иммунорегуляцией и пролиферацией опухоли, ростом и миграцией. AXL выделяли у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом и пациентов с хроническим миелопролиферативным заболеванием в 1988. AXL широко экспрессируется в головном мозге, иммунных клетках, тромбоцитах, эндотелиальных клетках, скелетных мышцах, сердце, печени, почке и других тканях. Витамин К-зависимая протеинкиназа Gas6 (белок 6 остановки роста) представляет собой наиболее широко исследуемый лиганд AXL, обнаруженный на данный момент, и другие лиганды в семействе TAM включают белок S, Tubby, Tulp-1 и Galectin-3. Представители семейства TAM характеризуются подобной структурой белка, которая в основном состоит из трех частей: внеклеточного домена, трансмембранного домена и внутриклеточного домена. Внеклеточный домен содержит два N-концевых иммуноглобулиноподобных участка Ig и два повторяющиеся фрагмента фибронектина III (FNIII). Gas6, после объединения с внеклеточным доменом AXL, индуцирует димеризацию AXL, инициируя трансавтофосфорилирование внутриклеточного домена, тем самым активируя внутриклеточный путь передачи сигнала и регулируя ряд физиологических активностей, таких как регуляция роста и пролиферация клеток посредством пути Src/MAPK/ERK, стимуляция экспрессии антиапоптотических белков посредством пути PI3K/AKT, регуляция миграции и пролиферации клеток посредством пути PI3K/p38/MAPK. В дополнение к Gas6-зависимой активации AXL может быть активирован лиганд-независимым способом. AXL вовлечен в процесс адгезии и иммунорегуляции нормальных клеток. В ходе исследований было обнаружено, что сверхэкспрессия AXL имеет место в ряде опухолевых клеток, и путь передачи сигнала, регулируемый Gas6/AXL, тесно связан с возникновением и развитием различных опухолей, таких как хронический миелоидный лейкоз, рак молочной железы, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, меланома, глиома и почечно-клеточная карцинома. Было подтверждено, что подавление экспрессии AXL может привести к уменьшению пролиферации и роста опухолевых клеток при раке поджелудочной железы и подавлению инвазии и миграции опухолевых клеток при раке молочной железы. При немелкоклеточном раке легкого сайленсинг гена AXL может подавлять рост опухоли. В то же время высокий уровень экспрессии AXL также связан с повторным появлением опухоли и переносимостью других противораковых лекарственных средств, таких как иматиниб (Glivec), эрлотиниб (Tarceva) и лапатиниб (Tyverb). Такие доказательства указывают на то, что AXL является эффективной целью терапии, направленной на опухоль.

Хотя бозутиниб (SKI606, PF5208763, Bosulif, Pfizer, 2012), кабозантиниб (XL184, Cometriq; Exelixis, 2012), сунитиниб (SU11248, Sutent; Pfizer, 2006) и другие представленные на рынке лекарственные средства имеют активность в отношении AXL, они являются многоцелевыми лекарственными средствами, но не являются специфическими. BGB324 (R428; Rigel Pharmaceuticals, BergenBio) в настоящее время известен как наиболее специфический низкомолекулярный ингибитор AXL, который находится на фазе II клинических исследований и которому FDA в декабре 2014 года присвоило название "орфанное лекарственное средство для лечения AML". В настоящее время на рынке отсутствуют низкомолекулярные ингибиторы, действие которых направлено на киназы AXL.

Краткое описание изобретения

На основе этих данных в настоящем изобретении предусмотрены соединения на основе хинолина или хиназолина, которые характеризуются хорошей ингибирующей активностью в отношении киназы AXL и имеют преимущество в виде хорошей метаболической стабильности.

Конкретные технические решения являются следующими: соединение на основе хинолина или хиназолина, характеризующееся структурой, представленной формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер



(I),

где X выбран из CH и N;

каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из -O(CR₄R₅)₆R₃;

где o представляет собой целое число от 0 до 6;
 каждый из R_3 , R_4 , R_5 независимо выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_6 алкила, -OR₈ и -NR₈R₉;
 каждый из R_8 и R_9 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, или R_8 и R_9 вместе с N, соединенным с ними, образуют насыщенную или ненасыщенную 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S; где насыщенная или ненасыщенная 5-6-членная гетероциклическая группа может быть независимо и необязательно замещена одним или более R_{10} ; где R_{10} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой -O(CH₂)_oR₃;
 o представляет собой целое число от 0 до 4;
 R_3 выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 алкокси и -NR₈R₉;
 каждый из R_8 и R_9 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, или R_8 и R_9 вместе с N, соединенным с ними, образуют насыщенную или ненасыщенную 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S; где насыщенная или ненасыщенная 5-6-членная гетероциклическая группа может быть независимо и необязательно замещена одним или более R_{10} ; где R_{10} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила.

В некоторых из таких вариантов осуществления R_1 выбран из группы, состоящей из метоксила, этоксила, пропоксила, 2-метоксиэтоксила, 3-метоксипропоксила, 3-морфолинопропоксила, 2-(пирролидин-1-ил)этоксила, 3-(пирролидин-1-ил)пропоксила, (пиперидин-1-ил)этоксила, (пиперидин-1-ил)пропоксила, 4-метоксибутоксила, 2-морфолиноэтоксила, (4-метилпиперазин-1-ил)пропоксила, диметиламиноэтоксила и изопентилоксила.

В некоторых из таких вариантов осуществления R_2 представляет собой -O(CH₂)_oR₃;
 o представляет собой целое число от 0 до 4;
 R_3 выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкокси и -NR₈R₉;
 R_8 и R_9 вместе с N, соединенным с ними, образуют насыщенную 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

В некоторых из таких вариантов осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из метоксила, этоксила, пропоксила, 2-метоксиэтоксила, 3-метоксипропоксила, 2-морфолиноэтоксила и 3-морфолинопропоксила.

В некоторых из таких вариантов осуществления X представляет собой N.

В некоторых из таких вариантов осуществления соединение на основе хинолина или хиназолина выбрано из группы, состоящей из

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((7-метокси-6-(3-метоксипропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(4-метоксибутокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-метоксипропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((7-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((7-(изопентилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-пропоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((7-этокси-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторме-

токсичности)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

N-(3-фтор-4-((7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид и

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид.

В настоящем изобретении также предусмотрены пути применения вышеуказанных соединений на основе хинолина или хиназолина.

Конкретные технические решения являются следующими:

пути применения вышеуказанных соединений на основе хинолина или хиназолина или их фармацевтически приемлемых солей, их стереоизомеров, в качестве ингибиторов киназы AXL и/или ингибиторов киназы Flt3;

пути применения вышеуказанных соединений на основе хинолина или хиназолина или их фармацевтически приемлемых солей, их стереоизомеров, для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения опухоли.

В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой гематологическую опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль, гистиоцитарную лимфому, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак кожи, карциному из эпителиальных клеток или носоглоточную карциному. Гематологическая опухоль предпочтительно представляет собой лейкоз.

В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения опухоли.

Конкретные технические решения являются следующими: фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения опухоли, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где активный ингредиент предусматривает вышеуказанное соединение на основе хинолина или хиназолина или его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер.

Соединения на основе хинолина или хиназолина или их фармацевтически приемлемые соли, их стереоизомеры или их фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть эффективными в подавлении действия протеинкиназы AXL и могут подавлять пролиферацию, миграцию и инвазию различных опухолевых клеток. И на основе большого числа изобретательных экспериментальных исследований авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что введение трифторметокси в 6-положение 1,4-дигидрохинолина соединений на основе хинолина или хиназолина по настоящему изобретению может существенно улучшить показатели метаболической стабильности *in vivo* таких соединений, таким образом обеспечивая более высокие уровни противоопухолевой активности соединений *in vivo*, при этом они имеют преимущества в виде меньшей токсичности и более слабых побочных эффектов, и такие соединения могут использоваться для получения лекарственных средств для предупреждения или лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как опухоли, у людей и других млекопитающих.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны спектры для результатов обнаружения метаболитов, связанных с соединением TL134, в гепатоцитах с помощью способа UPLC/Q-TOF MS; где на А представлен спектр для инактивированного гепатоцита, на В представлен спектр для гепатоцита человека, и на С представлен спектр для гепатоцита обезьяны.

На фиг. 2 показаны спектры для результатов обнаружения метаболитов, связанных с соединением TL134, в гепатоцитах с помощью способа UPLC/Q-TOF MS; где на D представлен спектр для гепатоцита псовых, на Е представлен спектр для гепатоцита крысы, и на F представлен спектр для гепатоцита мыши.

На фиг. 3 показаны спектры для результатов обнаружения метаболитов, связанных с TL134, в гепатоцитах с помощью способа UPLC-UV (254 нм); где на А представлен спектр для инактивированного гепатоцита, на В представлен спектр для гепатоцита человека и на С представлен спектр для гепатоцита обезьяны.

На фиг. 4 показаны спектры для результатов обнаружения метаболитов, связанных с TL134, в гепатоцитах с помощью способа UPLC-UV (254 нм); где на D представлен спектр для гепатоцита псовых, на Е представлен спектр для гепатоцита крысы и на F представлен спектр для гепатоцита мыши.

Подробное описание вариантов осуществления

Настоящее изобретение будет более подробно описано ниже со ссылкой на примеры и графические материалы, но варианты осуществления настоящего изобретения не ограничены ими.

В соединениях, указанных в настоящем изобретении, в случае если любые переменные (например, R₁, R и т.д.) появляются более одного раза в любом компоненте, определение для каждого появления является независимым от определения для каждого другого появления. Также допускаются комбинации заместителей и переменных при условии, что такие комбинации обеспечивают стабильное соединение. Проведенная линия, входящая в кольцевую систему от заместителя, означает, что указанная связь может быть присоединена к любому атому кольца, который может быть замещен. Если кольцевая система явля-

ется полициклической, это означает, что такая связь присоединена только к любым подходящим атомам углерода смежных колец. Следует понимать, что специалисты в данной области техники могут выбрать заместители и замещенные формы соединений по настоящему изобретению для обеспечения химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать из общедоступных исходных материалов с помощью методик из уровня техники и способов, изложенных ниже. Если сам заместитель замещен более чем одной группой, следует понимать, что такие группы могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода или к разным атомам углерода при условии, что структура является стабильной.

Термин "алкил", применяемый в данном документе, подразумевает включение насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащих указанное число атомов углерода. Например, определение " C_1 - C_5 " в " C_1 - C_5 алкиле" включает группы, содержащие 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, расположенных в прямой или разветвленной цепи. Например " C_1 - C_3 алкил" конкретно включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил и пентил. Термин "циклоалкил" относится к моноциклической насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода. Например "циклоалкил" включает циклопропил, метилциклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил/гетероциклическая группа", применяемый в данном документе, относится к 5-6-членному ароматическому или неароматическому гетероциклическому кольцу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, и может включать бициклические группы. Следовательно, термин "гетероциклил" включает гетероарильные группы, указанные выше, а также их дигидрогенизированные и тетрагидрогенизированные аналоги. Дополнительные примеры "гетероциклила" включают без ограничения имидазолил, тиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, оксетанил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиноксалинил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил и азолил. Соединение гетероциклических заместителей может быть обеспечено посредством атомов углерода или посредством гетероатомов.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, "галоген" или "атом галогена", применяемые в данном документе, подразумевают включение хлора, фтора, брома и йода.

Алкильные, циклоалкильные, арильные, гетероарильные и гетероциклические заместители могут быть незамещенными или замещенными, если не указано иное. Например (C_1 - C_6)алкил может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, нитрила, цианогруппы, алкоксила, диалкиламиногруппы и гетероциклической группы, такой как морфолин, пиперидинил и т.п.

В настоящем изобретении предусмотрена свободная форма соединения формулы I, а также его фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры. Некоторые конкретные иллюстративные соединения в данном документе представляют собой протонированные соли аминсоединений. Термин "свободная форма" относится к аминсоединениям в несольевой форме. Включенные фармацевтически приемлемые соли включают не только иллюстративные соли конкретных соединений, описанных в данном документе, но также типичные фармацевтически приемлемые соли всех соединений формулы I в свободной форме. Свободная форма конкретной соли соединения может быть отделена с применением методик, известных из уровня техники. Например, свободная форма может быть восстановлена посредством обработки соли подходящим разбавленным основным водным раствором, таким как разбавленный водный раствор NaOH, разбавленный водный раствор карбоната калия, разбавленный раствор аммиака и разбавленный водный раствор бикарбоната натрия. Свободная форма частично отличается от ее соответствующей солевой формы некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но для целей настоящего изобретения такие кислотные соли и основные соли являются сопоставимыми с их соответствующими свободными формами в других фармацевтических аспектах.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из соединений по настоящему изобретению, содержащих основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. В целом соли щелочных соединений получают посредством ионообменной хроматографии или посредством проведения реакции свободного основания и неорганических или органических кислот необходимых солевых форм в стехиометрическом количестве или избытке в подходящем растворителе или комбинации нескольких растворителей. Подобным образом соли кислотных соединений образуют посредством проведения реакции с подходящими неорганическими или органическими основаниями.

Следовательно, фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают традиционные нетоксические соли соединений по настоящему изобретению, образованные посредством проведения реакции щелочных соединений по настоящему изобретению с неорганическими или органическими кислотами. Например, традиционные нетоксические соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и т.д., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, гликолевая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, памоевая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, фенилук-

сусная кислота, глутаминовая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, п-аминобензолсульфоновая кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, фумаровая кислота, толуюлсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, щавелевая кислота, изэтионовая кислота, трифторуксусная кислота и т.п.

Если соединение по настоящему изобретению является кислотным, соответствующая "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, полученной с помощью фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включающих неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли алюминия, соли аммония, соли кальция, соли меди, соли железа, соли двухвалентного железа, соли лития, соли магния, соли марганца, соли двухвалентного марганца, соли калия, соли натрия, соли цинка и т.п. Соли аммония, соли кальция, соли магния, соли калия и соли натрия являются особенно предпочтительными. Что касается солей, полученных из фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, указанные основания предусматривают соли первичных аминов, вторичных аминов и третичных аминов, при этом замещенные амины предусматривают встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, глицинбетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, аминоэтанол, этаноламин, этандиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, аминоглюкоза, гистидин, гидроксокобаламин, изопропиламин, лизин, метилглюкозамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминная смола, прокаин, пурин, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.д.

Способы получения вышеуказанных фармацевтически приемлемых солей и других типичных фармацевтически приемлемых солей более подробно описаны в "Berg et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977: 66: 1-19".

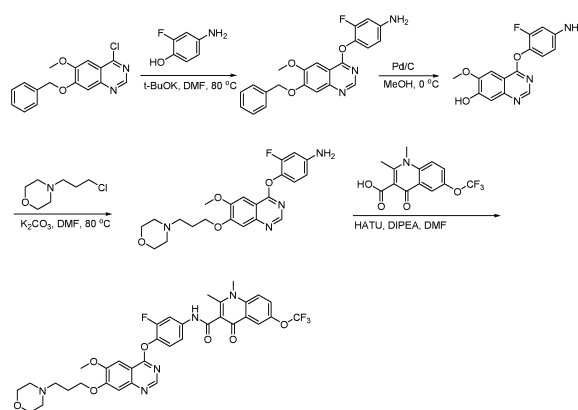
Так как депротонированный кислотный фрагмент соединения, такой как карбоксильная группа, может быть анионным в физиологических условиях, и данный заряд затем может быть уравновешен протонированным или алкилированным основным фрагментом с катионом внутри, таким как тетравалентный атом азота, следовательно, следует отметить, что соединения по настоящему изобретению являются потенциальными внутренними солями или цвиттер-ионами.

В дополнение к стандартным способам, известным из литературных источников, или способам, представленным в экспериментальных процедурах, соединения по настоящему изобретению можно получить с применением реакций, показанных на следующих схемах. Следовательно, следующие иллюстративные схемы представлены с целью иллюстрации и не ограничены перечисленными соединениями или любыми конкретными заместителями. Число заместителей, показанных на схемах, не обязательно согласовывается с числом, применяемым в формуле изобретения, и для ясности показано, что один заместитель присоединен к соединению, которое допускает наличие нескольких заместителей в соответствии с определением формулы (I) выше.

Схемы синтеза

Как показано на схеме А, соединение формулы (I) можно синтезировать из 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихиназолина в качестве исходного материала посредством 4-стадийной реакции.

Схема А



Соединения формулы (I), предусмотренные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли или их стереоизомеры можно применять для лечения гиперпролиферативных заболеваний или симптомов, таких как опухоли, у людей или других млекопитающих. В частности их применяют в получении лекарственных средств для лечения или контроля гиперпролиферативных заболеваний, таких как желудочно-кишечная стромальная опухоль, гистиоцитарная лимфома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак кожи, карцинома из эпителиальных клеток, рак предстательной железы, носоглоточная карцинома, лейкоз и т.п.

Соединения, разработанные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли или их стереоизомеры можно применять в комбинации с лекарственными препаратами, применяющимися в настоящее время или находящимися на стадии разработки, для усиления их клинических эффектов, такими лекарственными препаратами как модуляторы рецептора эстрогена, модуляторы рецептора андрогена, модуляторы рецепторов сетчатки, цитотоксины/цитостатики, антипролиферативные средства, ингибиторы протеинтрансферазы, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, ингибиторы протеинкиназы HIV, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы пролиферации клеток и сигнала выживания, лекарственные средства, которые препятствуют контрольным точкам клеточного цикла и действию индуктора апоптоза, цитотоксические лекарственные средства, ингибиторы тирозиновых протеинкиназ, ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGFR, ингибиторы серин-треониновых протеинкиназ, ингибиторы Bcr-Abl, ингибиторы c-Kit, ингибиторы Met, ингибиторы Raf, ингибиторы MEK, ингибиторы MMP, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы гистидиндеацетилазы, ингибиторы протеасомы, ингибиторы CDK, ингибиторы белков семейства Bcl-2, ингибиторы белков семейства MDM2, ингибиторы белков семейства IAP, ингибиторы белков семейства STAT, ингибиторы PI3K, ингибиторы AKT, блокаторы интегрина, интерферона- α , интерлейкина-12, ингибиторы COX-2, активаторы p53, антитела к VEGF, антитела к EGF и т.д.

Соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли, или их стереоизомеры, или фармацевтические композиции на их основе в соответствии с настоящим изобретением можно применять для получения лекарственных средств для предупреждения или лечения следующих заболеваний и других заболеваний, не перечисленных ниже:

(1) виды рака молочной железы у людей или других млекопитающих, включая без ограничения инвазивную протоковую карциному, инвазивную лобулярную карциному, протоковую карциному *in situ* и лобулярную карциному *in situ*;

(2) виды рака дыхательных путей у людей или других млекопитающих, включая без ограничения мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого и бронхиальную аденому, и плеврально-клеточную карциному;

(3) виды рака головного мозга у людей или других млекопитающих, включая без ограничения глиому ствола головного мозга и глиому зрительного нерва, астроцитому мозжечка и астроцитому головного мозга, эпендимому и нейроэктодермальную опухоль и опухоль шишковидной железы;

(4) опухоли мужских и женских репродуктивных органов людей или других млекопитающих, опухоли мужских репродуктивных органов, включая без ограничения рак предстательной железы и рак яичек; опухоли женских репродуктивных органов, включая без ограничения рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак влагалища, и рак вульвы, и внутриматочная опухоль;

(5) опухоли в пищеварительном тракте людей или других млекопитающих, включая без ограничения рак анального канала, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, рак тонкой кишки или рак слюнных желез;

(6) опухоли в мочеполовом канале людей или других млекопитающих, включая без ограничения рак мочевого пузыря, рак полового члена, рак почки, рак почечной лоханки, рак мочеточников или рак уретры;

(7) виды рака глаза у людей или других млекопитающих, включая без ограничения интраокулярную меланому и ретиноцитому;

(8) виды рака печени у людей или других млекопитающих, включая без ограничения гепатоцеллюлярную карциному (карцинома стволовых клеток с изменениями фибробластов или без них), холангиокарциному (внутрипеченочную холангиокарциному) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному;

(9) виды рака кожи у людей или других млекопитающих, включая без ограничения плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи;

(10) виды рака головы и шеи у людей или других млекопитающих, включая без ограничения виды рака гортани, гипоглотки, носоглотки, мезофаринкса, рак губы и рак полости рта;

(11) виды лимфомы у человека или других млекопитающих, включая без ограничения связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина и лимфому центральной нервной системы;

(12) виды саркомы у людей или других млекопитающих, включая без ограничения саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому;

(13) виды лейкоза у людей или других млекопитающих, включая без ограничения острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и лейкоз ворсистых клеток.

Способ введения и диапазон дозировки

В соответствии со стандартными фармацевтическими методиками соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающему, предпочтительно человеку, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми рецепторами, вспомогательными веществами или разбавителями в фар-

мацевтических композициях. Соединения можно вводить перорально или подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально и местно, в глаза, легкие, носовые полости и парентерально.

В одном варианте осуществления диапазон дозировки составляет от 0,1 до 500 мг/день/кг веса тела перорально, в случае если соединения формулы (I) применяют для получения лекарственных средств для лечения или контроля состояния пациентов с раком и т.п. Подходящий способ введения представляет собой ежедневное введение одной дозы или ежедневное введение двух, трех или четырех доз или введение с применением методик медленного высвобождения. Для ряда больших млекопитающих предпочтительный диапазон дозировки для них составляет от 0,1 до 1500 мг/день/кг веса тела, предпочтительно от 0,5 до 100 мг/день/кг веса тела. Для пациентов со средним весом 70 кг для них ежедневная дозировка составляет от 1 до 500 мг. Для некоторых соединений с особенно высокой активностью суточная дозировка для взрослых пациентов может составлять всего лишь 0,1 мг/сутки.

Метаболиты лекарственных средств и пролекарства

Метаболиты соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей и пролекарства, которые можно *in vivo* превратить в структуры соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, также включены в формулу настоящего изобретения.

Комбинированное введение

Соединения формулы (I) можно применять в комбинации с известными лекарственными средствами для лечения или облегчения подобных симптомов. При комбинированном введении способ введения и дозировка известных лекарственных средства остались такими же, при этом соединение формулы (I) вводят одновременно или последовательно. Если соединение формулы (I) применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительно применяют фармацевтическую композицию, содержащую один или более других известных лекарственных средств и соединение формулы (I). Комбинированная терапия лекарственными средствами также предусматривает введение соединения формулы (I) с одним или более другими известными лекарственными средствами в перекрывающиеся периоды времени. Если соединение формулы (I) применяют в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами, соединение формулы (I) и другие известные лекарственные средства можно применять в более низкой дозировке, чем при применении их отдельно.

Лекарственные средства или активные ингредиенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями формулы (I), включают без ограничения модуляторы рецептора эстрогена, модуляторы рецептора андрогена, модуляторы рецепторов сетчатки, цитотоксины/цитостатики, антипролиферативные средства, ингибиторы протеинтрансферазы, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, ингибиторы протеинкиназы HIV, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы пролиферации клеток и сигнала выживания, лекарственные средства, которые препятствуют контрольным точкам клеточного цикла и действию индуктора апоптоза, цитотоксические лекарственные средства, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGFR, ингибиторы серин-треониновых протеинкиназ, ингибиторы Bcr-Abl, ингибиторы c-Kit, ингибиторы Met, ингибиторы Raf, ингибиторы MEK, ингибиторы MMP, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы гистидиндеацетилазы, ингибиторы протеасомы, ингибиторы CDK, ингибиторы белков семейства Bcl-2, ингибиторы белков семейства MDM2, ингибиторы белков семейства IAP, ингибиторы белков семейства STAT, ингибиторы PI3K, ингибиторы AKT, блокаторы интегрин, интерферона- α , интерлейкина-12, ингибиторы COX-2, p53, активаторы p53, антитела к VEGF, антитела к EGF и т.п.

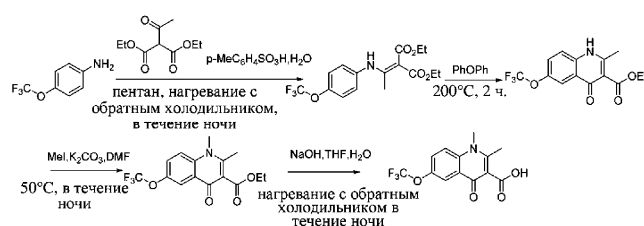
В одном варианте осуществления лекарственные средства или активные ингредиенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями формулы (I), включают без ограничения альдеслейкин, аллендроновую кислоту, интерферон, алитретинин, аллопуринол, аллопуринол натрия, палонсетрона гидрохлорид, алтретамин, аминоклутетимид, амифостин, амрубицин, амсакрин, анастрозол, доласетрон, аранесп, арглабин, триоксид мышьяка, ароматин, 5-азациитидин, азатиоприн, бациллу Кальметта-Герена (BCG) или TICE BCG, бестатин, бетаметазона ацетат, препарат бетаметазона натрия фосфата, бексаротен, блеомицина сульфат, бромурин, бортезомиб, бусульфид, кальцитонин, инъекцию алемтузумаба, капецитабин, карбоплатин, касодекс, цефепим, целмолейкин, даунорубин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодроновую кислоту, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, актиномицин D, липосомальный даунорубин, дексаметазон, дексаметазона фосфат, эстрадиола валерат, денилейкиндифтитокс 2, депо-медрол, деслорелин, дексразоксан, стилбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, адриамицин, дронабинол, комплекс Но-166-хитозан, элигард, расбуриказу, эпирубицин гидрохлорид, апрепитант, эпирубицин, эпоэтин альфа, эритропоэтин, эптаплатин, таблетки левамизола, препараты эстрадиола, 17- β -эстрадиол, эстрамустина натрия фосфат, этинилэстрадиол, амифостин, гидроксифосфорную кислоту, этопозид фосфат, этопозид, фадрозол, препараты тамоксифена, филграстин, финастерид, филграстин, флоксурин, флуконазол, флударабин, 5-фтор-2-дезоксифлуридин монофосфат, 5-фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, форместан, 1- β -D-арабинофуранозилцитозин-5'-стеарилфосфат, фотемустин, фулвестрант, гамма-глобулин, гемцитабин, гемтузумаб, иматиниб мезилат, капсулы из клейкой рисовой бумаги с кармустином, гозерелин, гранисетрона гидрохлорид, гистрелин, гикамтин, гидрокортизон, эритрогидроксинаденин, гидроксимочевину, ибритумаб тиуксетан,

идарубицин, ифосфамид, интерферон α , интерферон- $\alpha 2$, интерферон α -2A, интерферон α -2B, интерферон α -n1, интерферон α -n3, интерферон β , интерферон γ -1a, интерлейкин-2, интрон А, прессу, иринотекан, китрил, лентинана сульфат, летрозол, формилтетрагидрофолат, лейпрорелин, лейпрорелина ацетат, левамизол, кальция левофолинат, левотироксин натрия, препараты левотирокина натрия, ломустин, лонидамин, дронабинол, хлорметин, метилкобаламин, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, мелфалан, этерифицированный эстроген, 6-меркаптопурин, месну, амептерин, метиламинолевулинат, милтефозин, миноциклин, митомицин С, митотан, митоксантрон, трилостан, липосомальный адриамицин цитрат, недаплатин, пегилированный филграстим, опрелвекин, нейпоген, нилутамид, тамоксифен, NSC-631570, рекомбинантный интерлейкин 1- β человека, октреотид, ондансетрона гидрохлорид, растворы дегидрокортизона для перорального применения, оксалиплатин, паклитаксел, препараты преднизолона натрия фосфата, пэгаспаргазу, пегасис, пентостатин, пицибанил, пилокарпина гидрохлорид, пирарубицин, пликамицин, порфирин натрия, преднимустин, преднизолона стеаглат, преднизон, премарин, прокарбазин, рекомбинантный эритропоэтин человека, ралтитрексед, ребиф, этидронат, меченный рением-186, мабтеру, редоксон-А, ромуртид, таблетки пилокарпина гидрохлорида, октреотид, сарграмостим, семустин, сизофиран, собузоксан, метилпреднизолон натрия, спарфлоксацин, средство терапии на основе стволовых клеток, стрептозоцин, хлорид стронция-89, левотироксин натрия, тамоксифен, тамсулозин, тасонермин, тасолактон, таксофер, тецелейкин, темозоломид, тенипозид, пропионат тестостерона, метилтестостерон, тиогуанин, тиотепу, тиреостимулирующий гормон, тилудроновую кислоту, топотекан, торемифен, тозитумаб, трастузумаб, треолифан, третиноин, таблетки метотрексата, триметилмеламин, триметрексат, трипторелина ацетат, трипторелина памоат, UFT, уридин, валрубицин, веснарион, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, вирулизин, дексразоксан, циностатин стимуламер, зофран, стабилизированный с помощью белка паклитаксел, аколбифен, интерферон γ -1b, аффинитак, аминоптерин, арзоксифен, азоприснил, атаместан, атрасентан, BAY 43-9006, авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерона ацетат, децитабин, DN-101, адриамицин-MTC, dSLIM, дутастерид, эдотекарин, эфлорнитин, экзатекан, фенретинид, гистамина дигидрохлорид, гистрелин-гидрогелевый имплантат, меченный гольмием-166 DOTMP, ибандроновую кислоту, интерферон γ , PEG-Intron, иксабепилон, гемоцианин лимфы улитки, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, либру, лонафарниб, мипроксифен, миноколат, MS-209, липосомальный MTP-PE, MX-6, нафарелин, неморубицин, неовастат, нолатрексед, облимерсен, онко-TCS, озидем, паклитаксела полиглутамат, памидронат натрия, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, онконазу, 13-цис-ретиноевую кислоту, сатраплатин, сеокальцитол, T-138067, тарцеву, конъюгат докозагексаеновая кислота-паклитаксел, тимозин $\alpha 1$, галазолин, типифарниб, тирапазамин, TLK-286, торемифен, транс-MID-Io7R, вальсеподар, вапреотид, ваталаниб, вертепорфин, винфлунид, Z-100 и золедроновую кислоту или их комбинацию.

Далее представлены конкретные примеры и все исходные материалы в виде реагентов, применяемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными.

Пример 1. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамида (названного TL134)

а)



Стадия а1. Получение диэтил-2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)амино)этилиден)малоната

п-Трифторметоксианилин (2,42 г, 20 ммоль) и диэтилацетилмалонат (2,02 г, 10 ммоль) растворяли в 50 мл н-пентана, затем добавляли каталитическое количество п-толуолсульфоновой кислоты (20 мг) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли небольшое количество насыщенного раствора NaHCO_3 , затем смесь дважды экстрагировали с помощью ЕА. Органические фазы объединяли, промывали один раз насыщенным солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и высушивали посредством ротационного выпаривания, и затем подвергали колоночной хроматографии с получением 2,68 г (87,8%) твердого вещества.

Стадия а2. Получение этил-2-метил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксилата

Диэтил-2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)амино)этилиден)малонат (2,5 г, 8,2 ммоль) растворяли в 25 мл дифенилового эфира, нагревали до 200°C и подвергали реакции при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество осаждали, затем смесь фильтровали, промывали с помощью РЕ и затем высушивали с отсасыванием с получением 2 г (94,3%) белого твердого вещества.

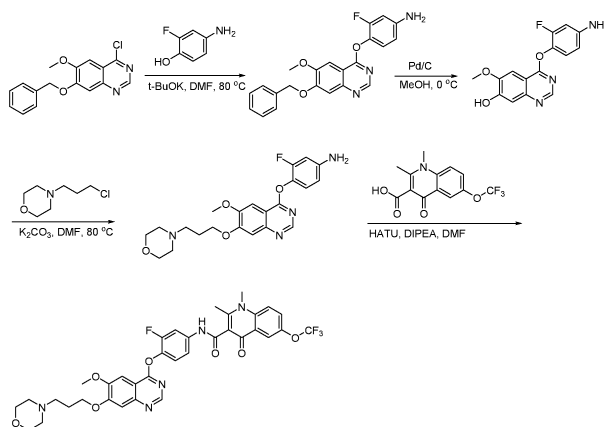
Стадия а3. Получение этил-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата

Этил-2-метил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (2 г, 7,7 ммоль) и K_2CO_3 (3,18 г, 23,1 ммоль) растворяли в 50 мл DMF, затем добавляли MeI (0,72 мл, 11,55 ммоль) при перемешивании и смесь подвергали реакции при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой, затем осаждали твердое вещество. Смесь несколько раз промывали водой и твердое вещество несколько раз экстрагировали с помощью DCM. Органические фазы объединяли и высушивали посредством ротационного выпаривания и затем подвергали колоночной хроматографии с получением 1,52 г (72,4%) белого твердого вещества.

Стадия а4. Получение 1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты

Этил-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата (1,5 г, 5,5 ммоль) и NaOH (880 мг, 22 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, содержащем 30 мл этанола и 15 мл воды, затем смесь подвергали реакции в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем большую часть органического растворителя высушивали посредством ротационного выпаривания, добавляли воду, регулировали pH до 7-8 с помощью разбавленной HCl на ледяной бане, затем осаждали твердое вещество, смесь фильтровали и затем высушивали с отсасыванием с получением 1,25 г (93,3%) белого твердого вещества.

b)



Стадия b1. Получение 4-((7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторанилина

В реакционную колбу добавляли 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихиназолин (4,5 г, 15 ммоль), 4-амино-2-фторфенол (2,3 г, 18 ммоль), трет-бутоксид калия (2,4 г, 21 ммоль) и DMF (250 мл) и смесь нагревали до 80°C для протекания реакции в течение 2 ч. После того, как реакция завершалась и растворитель удаляли при пониженном давлении, смесь подвергали хроматографии на сухих колонках с получением 3,6 г (62%) 4-((7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторанилина.

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,37 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,04 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=2,4, 13,2 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,97 (s, 3H). MS (ESI), масса/заряд: 391 $[M+H]^+$.

Стадия b2. Получение 4-(4-амино-2-фторфенокси)-6-метоксихиназолин-7-ола

4-((7-(Бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторанилин (5,2 г, 13,3 ммоль), Pd/C (0,4 г) и метанол (250 мл) подвергали реакции при 0°C в атмосфере водорода в течение ночи, затем Pd/C удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали и пропускали через колонку с получением 2,4 г (60%) 4-(4-амино-2-фторфенокси)-6-метоксихиназолин-7-ола.

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=2,4, 12,8 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,97 (s, 3H). MS (ESI), масса/заряд: 301 $[M+H]^+$.

Стадия b3. Получение 3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)анилина

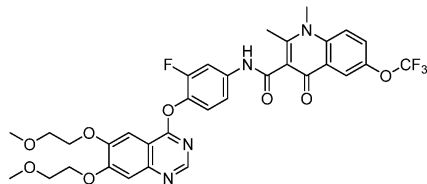
4-(4-Амино-2-фторфенокси)-6-метоксихиназолин-7-ол (400 мг, 1,3 ммоль), 4-(3-хлорпропил)морфолин (3-5а) (640 мг, 3,9 ммоль) и карбонат калия (540 мг, 3,9 ммоль) добавляли к DMF (50 мл), смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение двух часов, затем три раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и высушивали посредством ротационного выпаривания и затем пропускали через колонку с получением 380 мг (67%) 3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)анилина.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=2,4, 12,0 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,26 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,71 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,56 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,11 (m, 2H). MS (ESI), масса/заряд: 428 $[M+H]^+$.

Стадия b4. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL134)

3-Фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)анилин (450 мг, 1 ммоль), 1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту (277 мг, 1,2 ммоль), NATU (570 мг, 1,5 ммоль) и DIEA (0,5 мл, 3 ммоль) растворяли в 30 мл DMF, затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционный раствор добавляли ледяную воду, затем осаждали твердое вещество. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли и один раз промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем фильтровали, и высушивали посредством ротационного выпаривания, и затем подвергали колоночной хроматографии с получением 478 мг (72%) белого твердого вещества.

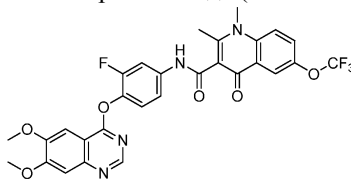
Пример 2. Получение N-(4-((6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL197)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,94 (dd, $J=12,8$, 2,3 Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=9,3$, 3,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53-7,39 (m, 3H), 4,35 (ddd, $J=9,1$, 4,4, 2,7 Гц, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (q, $J=4,9$ Гц, 4H), 3,36 (s, 5H), 2,63 (s, 3H).

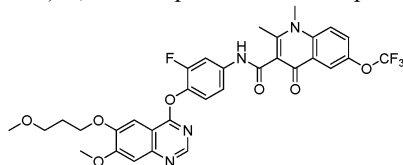
Пример 3. Получение N-(4-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL198)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,07 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 7,94 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,34 (m, 3H), 4,00 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

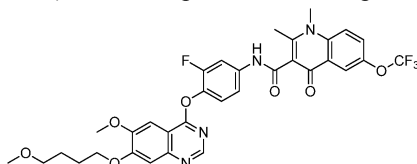
Пример 4. Получение N-(3-фтор-4-((7-метокси-6-(3-метоксипропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL199)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (dd, $J=2,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=12,4$, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,32 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,62 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,22 (p, $J=6,3$ Гц, 2H).

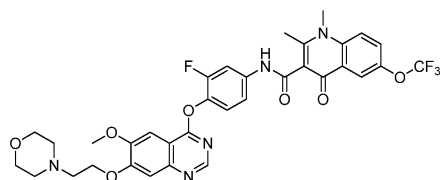
Пример 5. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(4-метоксибутокс)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL204)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=2,9$, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=12,4$, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (ddd, $J=8,7$, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,30 (d, $J=13,5$ Гц, 2H), 4,24 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H).

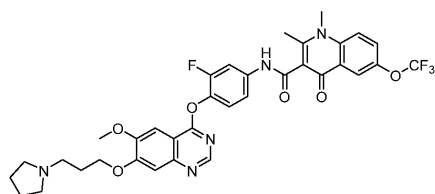
Пример 6. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL209)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (dd, $J=2,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=12,4$, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,44 (ddd, $J=8,8$, 2,5, 1,3 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (d, $J=5,2$ Гц, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,66 (s, 4H).

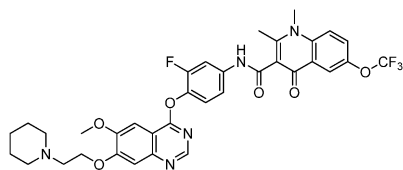
Пример 7. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL212)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=12,3$, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,29 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,69 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,80 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 1,25 (q, $J=6,9$, 6,4 Гц, 2H).

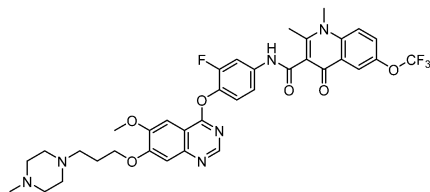
Пример 8. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL213)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=12,3$, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,44 (dd, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,39 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,67 (s, 4H), 1,78-1,62 (m, 6H).

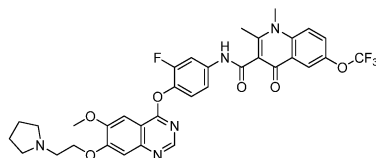
Пример 9. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL238)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,94 (dd, $J=12,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=9,3$, 3,1 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (dd, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,24 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,45 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (q, $J=6,9$, 6,4 Гц, 3H), 1,55 (s, 1H).

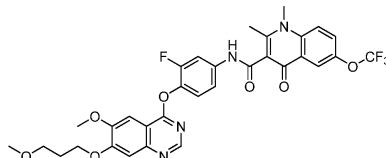
Пример 10. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL231)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=2,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=12,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 7,42 (ddd, $J=8,8, 2,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,10 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,73 (d, $J=6,0$ Гц, 4H), 1,85 (p, $J=3,3$ Гц, 5H).

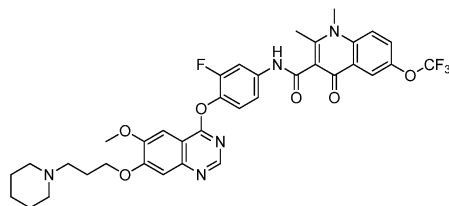
Пример 11. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-метоксипропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (названного TL226)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,27 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,97 (dd, $J=12,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (dt, $J=8,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,31 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,21 (p, $J=6,3$ Гц, 2H).

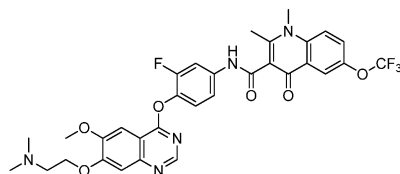
Пример 12. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (названного TL216)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,94 (dd, $J=12,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=9,3, 3,0$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53-7,37 (m, 3H), 4,24 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,00 (d, $J=2,5$ Гц, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,35 (s, 4H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,51 (p, $J=5,5$ Гц, 4H), 1,39 (q, $J=6,7, 6,2$ Гц, 2H).

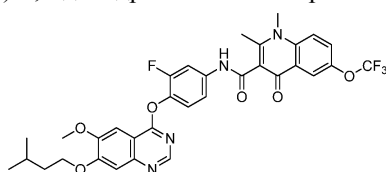
Пример 13. Получение N-(4-((7-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (названного TL233)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=12,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,31 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,92 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,41 (s, 6H).

Пример 14. Получение N-(3-фтор-4-((7-(изопентилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (названного TL230)

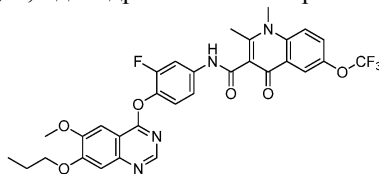


Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,28 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37-8,31 (m, 1H), 7,97 (dd, $J=12,4, 2,5$

Гц, 1H), 7,65 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J=12,1 Гц, 2H), 7,42 (ddd, J=8,8, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,24 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

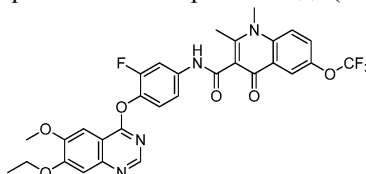
Пример 15. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-пропоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL240)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,26 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=12,4, 2,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=6,2 Гц, 2H), 7,41 (ddd, J=8,8, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,17 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,98 (h, J=7,2 Гц, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Гц, 3H).

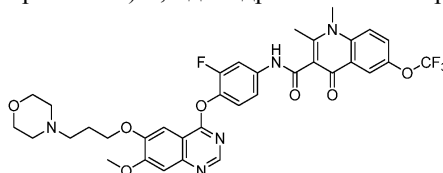
Пример 16. Получение N-(4-((7-этокси-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL241)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,94 (dd, J=12,9, 2,3 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,27 (q, J=6,9 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,44 (t, J=6,9 Гц, 3H).

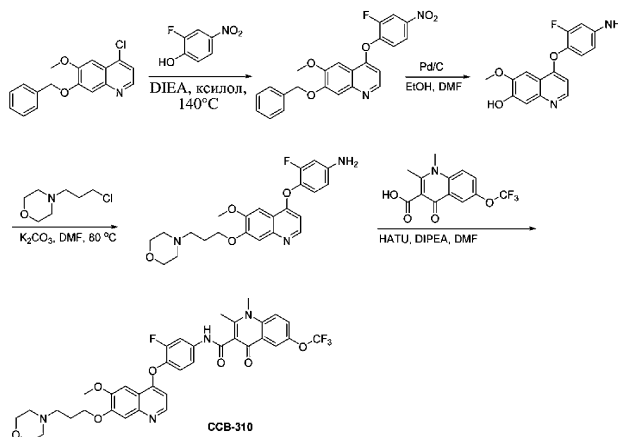
Пример 17. Получение N-(3-фтор-4-((7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного TL236)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,41-8,34 (m, 1H), 7,99 (dd, J=12,4, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,29 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (t, J=4,7 Гц, 5H), 3,10 (s, 3H), 2,59 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,50 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,14 (p, J=6,8 Гц, 2H).

Пример 18. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного ССВ-310) с)



Стадия с1. Получение 7-(бензилокси)-4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-6-метоксихинолина

В реакционную колбу добавляли 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихинолин (4,5 г, 15 ммоль), 2-фтор-4-нитрофенол (2,4 г, 15 ммоль), DIEA (18 мл) и ксилол (9 мл), смесь нагревали до 140 °C и подвергали реакции в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество осаждали, затем

смесь фильтровали, промывали этанолом и затем высушивали с отсасыванием с получением 3,7 г (81,0%) белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) δ 8,56 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,45 (dd, $J=10,5$, 2,5 Гц, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,61 (dd, $J=8,8$, 8,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,32-7,47 (m, 3H), 6,78 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). MS (ESI), масса/заряд: 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия с2. Получение 4-(4-амино-2-фторфенокси)-6-метоксихинолин-7-ола

7-(Бензилокси)-4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-6-метоксихинолин (3,0 г, 10 ммоль) растворяли в 10 мл DMF, затем добавляли 10% Pd/C (0,5 г) и 10 мл этанола и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Pd/C удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали и пропускали через колонку с получением 1,8 г (60%) 4-(4-амино-2-фторфенокси)-6-метоксихинолин-7-ола.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 8,39 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,68-6,40 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). MS (ESI), масса/заряд: 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия с3. Получение 3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)анилина

4-(4-Амино-2-фторфенокси)-6-метоксихинолин-7-ол (600 мг, 2 ммоль), 4-(3-хлорпропил)морфолин (3-5а) (982 мг, 6 ммоль) и карбонат калия (828 мг, 6 ммоль) добавляли к DMF (20 мл), смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение двух часов и затем три раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и высушивали посредством ротационного выпаривания и затем пропускали через колонку с получением 615 мг (72%) 3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)анилина.

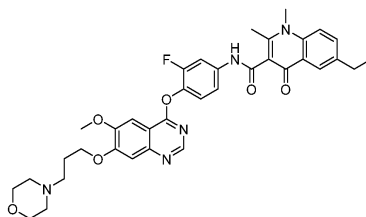
^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) δ 8,44 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,06 (dd, $J=9,2$, 8,8 Гц, 1H), 6,55 (dd, $J=13,2$, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,38 (dd, $J=5,2$, 1,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,19 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,47 (t, $J=7,1$ Гц, S48 2H), 2,39 (m, 4H), 1,97 (m, 2H). MS (ESI), масса/заряд: 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия с4. Получение N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного ССВ-310)

3-Фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)анилин (428 мг, 1 ммоль), 1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту (277 мг, 1,2 ммоль), HATU (570 мг, 1,5 ммоль) и DIEA (0,5 мл, 3 ммоль) растворяли в 5 мл DMF и затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционный раствор добавляли ледяную воду, затем осаждали твердое вещество. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли и один раз промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем фильтровали, и высушивали посредством ротационного выпаривания, и затем подвергали колоночной хроматографии с получением 533 мг (75%) белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 8,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,08 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 8,01 (dd, $J=13,1$, 2,3 Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=9,3$, 2,8 Гц, 1H), 7,54 (d, $J=4,2$ Гц, 2H), 7,45 (m, 2H), 6,49 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,21 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,69-3,50 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,05-1,91 (m, 2H). MS (ESI), масса/заряд: 711 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сравнительный пример 1. Получение 6-этил-N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (названного GDL5000123)



Способ синтеза упомянут в примере 1.

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -DMSO) δ 11,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97-7,94 (dd, $J=2,0$, 13,0 Гц, 1H), 7,81 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,67-7,65 (dd, $J=2,0$, 8,5 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,26 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 2,77 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 1,99 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,25 (t, $J=7,5$ Гц, 2H). MS (ESI), масса/заряд: 656 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 19. Тестирования IC₅₀ для соединений на основе хинолина и хиназолина в отношении киназы AXL

Обнаружение активности киназы

Технологию твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) применяли для обнаружения ингибирующей активности соединений в отношении киназы. Субстрат для ферментативной реакции Poly (Glu, Tyr) 4:1 разбавляли до 20 мкг/мл с помощью PBS, не содержащего калия (10 mM натрий-фосфатный буфер, 150 mM NaCl, pH 7,2-7,4), и планшет с ферментными метками покрывали 125 мкл/лунка, затем

инкубировали при 37°C в течение 12-16 ч. После того, как жидкость в лунке удаляли, планшет три раза промывали Т-PBS (содержащий 0,1% Tween-20 PBS), 200 мкл Т-PBS на лунку, каждый раз в течение 5 мин. Планшет с ферментными метками высушивали в печи при 37°C в течение 1-2 часов. В каждую лунку добавляли 50 мкл раствора АТР, разбавленного реакционным буфером (50 мМ HEPES, pH 7,4, 50 мМ MgCl₂, 0,5 мМ MnCl₂, 0,2 мМ Na₃VO₄, 1 мМ DTT), с конечной концентрацией 5 мкМ. Тестовые соединения разбавляли с помощью DMSO до подходящей концентрации, такой как 1 мкл/лунка, или до содержания соответствующей концентрации DMSO (лунка отрицательного контроля), и затем для инициации реакции добавляли рекомбинантный белок киназу AXL (eurofins, 14-512), разбавленный с помощью 49 мкл реакционного буфера. Для каждого эксперимента необходимы две лунки без фермента для контроля. Планшет инкубировали на шейкере (100 об./мин.) при 37°C и подвергали реакции в течение 1 ч. Планшет три раза промывали Т-PBS. Добавляли 100 мкл/лунка разбавленного первичного антитела PY99 и содержимое планшета подвергали реакции на шейкере при 37°C в течение 0,5 ч. Планшет три раза промывали Т-PBS. Добавляли 100 мкл/лунка разбавленного вторичного антитела козы к IgG мыши, меченного пероксидазой хрена, и содержимое планшета подвергали реакции на шейкере при 37°C в течение 0,5 ч. Планшет три раза промывали Т-PBS. 2 мг/мл раствора OPD для обеспечения цвета добавляли в количестве 100 мкл/лунка (разбавленного 0,1 М буфером лимонная кислота-цитрат натрия (pH=5,4), содержащим 0,03% H₂O₂) и содержимое планшета подвергали реакции при 25°C в темноте в течение 1-10 минут. (Для растворения OPD необходимо воздействие ультразвуком и раствор для обеспечения цвета необходимо получать для немедленного применения). Добавляли 50 мкл/лунка 2 М H₂SO₄ для остановки реакции, и микропланшет-ридер для считывания активности после мечения ферментом SPECTRA MAX 190 с возможностью регулирования длины волны применяли для считывания данных при длине волны 490 нм. Степень подавления для образца получали с помощью следующей формулы.

$$\text{Степень подавления (\%)} = \left(1 - \frac{\text{значение OD соединения} - \text{значение OD контрольной лунки без фермента}}{\text{значение OD лунки отрицательного контроля} - \text{значение OD контрольной лунки без фермента}} \right) \times 100$$

Значения IC₅₀ получали с помощью регрессии с четырех-параметрическим методом с применением программного обеспечения, входящего в комплект с микропланшет-ридером для считывания активности после мечения ферментом.

В конкурентных экспериментах с соединениями на основе хинолина и хиназолина с АТР все соединения демонстрировали показатели сильной ингибирующей активности в отношении киназы AXL (результаты показаны в табл. 1). Что касается модификации заместителей R₁ и R₂ в общей формуле (I), было обнаружено, что если R₁ и R₂ представляют собой гидрофильные заместители, соединения имеют лучшие показатели ингибирующей активности и могут выдерживать более существенные модификации заместителей.

Таблица 1. Номера соединений и соответствующие результаты в виде показателей ингибирующей активности в отношении киназы

Соед.	IC ₅₀ в отношении AXL (нМ)
TL-209	2,0
TL-212	1,5
TL-199	1,8
TL-213	2,2
TL-197	4,2
TL-198	2,1
TL-204	1,6
TL-134	1,1
CCB-310	1,8
GDL5000123	1,2
R428	4,2

Пример 20. Тестирования IC₅₀ для соединений на основе хинолина и хиназолина в отношении киназы AXL (технология Z'-LYTE™)

Обнаружение активности в отношении киназы

Показатели ингибирующей активности соединений в отношении киназы AXL (eurofins, 14-500) определяли посредством реакции второго порядка с помощью технологии Z'-LYTE™ (обнаружение посредством флуоресценции, ферментативное связывание, основываясь на разнице чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных полипептидов к протеолитическому расщеплению), основываясь на принципе резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET), с применением пептидного субстрата для FRET Z'-LYTE™ (пептидный субстрат тирозин 6 для Z'-LYTE™, Invitrogen, PV4122).

Ферментативная реакция.

В 384-луночный планшет добавляли 5 мкл системы фермент-субстрат (50 мМ HEPES, pH 6,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,02% NaN₃) и в него переносили 5 нл соединения (градиент концен-

трации) с применением устройства для манипуляций с ультрамикрообъемами жидкостей echo520. После встряхивания планшета при комнатной температуре в течение 10-20 мин в него переносили 25 нл АТФ (конечная концентрация 50 мкМ) с применением устройства для манипуляций с ультрамикрообъемами жидкостей echo520. После встряхивания и тщательного смешивания смесь центрифугировали и подвергали реакции при 30°C в темноте в течение 1,5 ч.

Реакция обнаружения.

В каждую лунку добавляли 2,5 мкл проявляющего раствора (разбавление 1:128) и планшет инкубировали при 37°C в темноте в течение 1 ч, затем добавляли 5 мкл стоп-реагента.

Считывание данных с планшета.

Флуоресцентные сигналы детектировали с применением многорежимного планшет-ридера Perkin Elmer EnVision (длина волны возбуждения составляет 400 нм, значения длины волны излучения составляют 460 нм, 535 нм).

Расчет.

Степень подавления для каждой лунки рассчитывали по лункам с полной активностью и лункам с контрольным сигналом.

Способ анализа данных является следующим.

Степень фосфорилирования = $1 - \{(\text{степень излучения} \times F100\% - C100\%) / [C0\% - C100\% + \text{степень излучения} \times (F100\% - F0\%)]\} \times 100$;

Степень подавления = $100 \times (1 - \text{степень фосфорилирования для соединения} / \text{степень фосфорилирования для отрицательного контроля})$.

Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

В конкурентных экспериментах с соединениями на основе хинолина и хиназолина с АТФ все соединения демонстрировали показатели сильной ингибирующей активности в отношении киназы AXL (результаты показаны в табл. 2). Что касается модификации заместителей R₁ и R₂ в общей формуле (I), было обнаружено, что если R₁ и R₂ представляют собой гидрофильные заместители, соединения имеют лучшие показатели ингибирующей активности и могут выдерживать более существенные модификации заместителей.

Таблица 2. Номера соединений и соответствующие результаты в виде показателей ингибирующей активности в отношении киназы

Соед.	IC ₅₀ в отношении AXL (нМ)
TL-216	1,5
TL-226	4,7
TL-230	59,4
TL-231	2,3
TL-233	1,9
TL-236	2,4
TL-238	1,2
TL-240	6,1
TL-241	2,6
TL-242	167,0
R428	5,5

Пример 21. Тестирования IC₅₀ для соединений на основе хинолина и хиназолина в отношении киназы Flt3

Обнаружение активности в отношении киназы.

Показатели ингибирующей активности соединений в отношении киназы Flt3 (life, PV6253) определяли посредством реакции второго порядка с помощью технологии Z'-LYTE™ (обнаружение посредством флуоресценции, ферментативное связывание, основываясь на разнице чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных полипептидов к протеолитическому расщеплению), основываясь на принципе резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET), с применением пептидного субстрата для FRET Z'-LYTE™ (пептидный субстрат тирозин 2 для Z'-LYTE™, Invitrogen, PV3191).

Ферментативная реакция.

В 384-луночный планшет добавляли 5 мкл системы фермент-субстрат (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA), 2,5 мкл соединения (градиент концентрации) и 2,5 мкл смешанного раствора АТФ (конечная концентрация субстрата, представляющего собой пептидный субстрат тирозин 2 для FRET Z'-LYTE™, составляла 2 мкМ и конечная концентрация АТФ составляла 500 мкМ), и затем планшет инкубировали при 37°C в темноте в течение 1 ч.

Реакция обнаружения.

В каждую лунку добавляли 5 мкл проявляющего раствора (разбавление 1:64) и планшет инкубировали при 37°C в темноте в течение 1 ч, затем добавляли 5 мкл стоп-реагента.

Считывание данных с планшета.

Флуоресцентные сигналы детектировали с применением микропланшет-ридера Synergy H1 (длина волны возбуждения составляет 400 нм, значения длины волны излучения составляют 445, 535 нм).

Расчет.

Степень подавления для каждой лунки рассчитывали по лункам с полной активностью и лункам с контрольным сигналом. Способ анализа данных является следующим.

Степень фосфорилирования = $1 - \{(\text{степень излучения} \times F100\% - C100\%) / [C0\% - C100\% + \text{степень излучения} \times (F100\% - F0\%)]\} \times 100$;

Степень подавления = $100 \times (1 - \text{степень фосфорилирования для соединения} / \text{степень фосфорилирования для отрицательного контроля})$.

Значения IC_{50} рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

В конкурентных экспериментах с соединениями на основе хинолина и хиназолина с АТФ все соединения демонстрировали показатели сильной ингибирующей активности в отношении киназы Flt3 (результаты показаны в табл. 3). Что касается модификации заместителей R_1 и R_2 в общей формуле (I), было обнаружено, что если R_1 и R_2 представляют собой гидрофильные заместители, соединения имеют лучшие показатели ингибирующей активности и могут выдерживать более существенные модификации заместителей.

Таблица 3. Номера соединений и соответствующие результаты в виде показателей ингибирующей активности в отношении киназы

Соед.	IC_{50} в отношении Flt3 (нМ)
TL-209	9,2
TL-212	5,2
TL-199	25,8
TL-213	6,4
TL-197	4,7
TL-198	2,3
TL-204	11,2
TL-134	1,9
CCB-310	9,5
GDL5000123	10,0
AC220	10,3

Пример 22. Эффекты соединений на основе хинолина и хиназолина на пролиферацию клеток MV4-11

Ингибирующие эффекты соединений на пролиферацию клеток MV4-11 определяли с помощью набора для подсчета клеток ССК-8 (Dojindo). Конкретные стадии являются следующими. Клетки MV4-11 в фазе логарифмического роста высевали в 96-луночный культовый планшет при подходящей плотности в количестве 90 мкл на лунку. После культивирования в течение ночи добавляли соединения в разных концентрациях для реакции в течение 72 ч и устанавливали контрольную группу с растворителем (отрицательный контроль). Через 72 ч воздействия соединений на клетки эффекты соединений на пролиферацию клеток определяли с применением набора для подсчета клеток ССК-8 (Dojindo). В каждую лунку добавляли 10 мкл реагента ССК-8 и планшет помещали в инкубатор при 37°C на 2-4 ч. После этого для считывания применяли микропланшет-ридер для считывания активности после мечения ферментом с полным набором длин волн SpectraMax 190 с длиной волны при измерении 450 нм.

Степень подавления (%) для соединения в отношении роста опухолевых клеток рассчитывали с помощью следующей формулы.

Степень подавления (%) = $(OD \text{ контрольной лунки} - OD \text{ лунки после введения}) / OD \text{ контрольной лунки} \times 100\%$

Значения IC_{50} получали с помощью регрессии с четырех-параметрическим методом с применением программного обеспечения, входящего в комплект с микропланшет-ридером для считывания активности после мечения ферментом.

Соединения на основе хинолина и хиназолина демонстрировали показатели сильной ингибирующей активности в отношении лейкозных клеток MV4-11 (результаты показаны в табл. 4).

Таблица 4. Значения IC_{50} для соединений касательно показателей подавления пролиферации клеток MV4-11

Соед.	IC_{50} (нМ)
TL-134	<0,4
AC220	<4

Пример 23. Сравнительное исследование видов метаболизма соединений на основе хинолина и хиназолина в гепатоцитах

В данном примере метод UPLC-UV/Q-TOF MS применяли для оценки различий в метаболических процессах в отношении TL134 в гепатоцитах пяти видов, таких как человек, обезьяна, псовые, крыса и мышь. Он предоставляет основание для отбора на основе доклинических фармакокинетических параметров и исследований оценки безопасности для видов животных.

Материалы и способы являются следующими.

1. Лекарственные препараты и реагенты

TL134	Получение описано в
Смешанные первичные гепатоциты человека (номер серии 1410266)	Компания Xenotech, США
Смешанные первичные гепатоциты Масаса fascicularis (номер серии IXCH)	Компания RILD
Смешанные первичные гепатоциты кобеля породы бигль (номер серии 1410275)	Компания Xenotech, США
Смешанные первичные гепатоциты самца крыс SD (номер серии 1210260)	Компания Xenotech, США
Смешанные первичные гепатоциты самца мыши CD-1 (номер серии 1510134)	Компания Xenotech, США
Ацетат аммония (хроматографически чистый)	Компания ROE, США
Ацетонитрил (хроматографически чистый)	Компания Merck, Германия
Муравьиная кислота (хроматографически чистая)	Компания Fluka, Германия

2. Системы инкубации для исследований метаболизма In Vitro

Общий объем каждого образца для инкубации составлял 100 мкл, среда представляла собой среду WME (pH 7,4) и образец для инкубации включал гепатоциты с плотностью клеток $1,0 \times 10^6$ клеток/мл и TL134 с конечной концентрацией 3,0 мкМ; образец отрицательного контроля инкубировали с термически инактивированными смешанными гепатоцитами (без подсчета клеток) пяти видов животных и TL134, и образец с контрольным буфером инкубировали со средой WME и TL134. Все образцы инкубировали при 37°C в течение 180 мин и затем добавляли 100 мкл ледяного ацетонитрила для остановки реакции. Образцы хранили при -70°C готовыми для тестирования, и все образцы для инкубации представляли собой образцы в двух повторностях.

3. Инструменты и условия

Квадрупольный времяпролетный tandemный масс-спектрометр Triple TOF 5600+ (Q-TOF MS), оснащенный источником ионизации с электрораспылением (источник ESI) и системой автоматической калибровки CDS, компания AB SCIEX, США; система для жидкостной хроматографии UPLC Acquity, включающая двойную инфузионную помпу, автодозатор, колоночный термостат, дегазатор и датчик ультрафиолетового излучения TUV, компания Waters, США.

Условия для хроматографии: хроматографическая колонка представляла собой колонку HSS T3 C18 ACQUITY™ (100 × 2,1 мм I.D., размер частиц 1,8 мкм), компания Waters, США; температура колонки составляла 40°C; расход составлял 0,4 мл/мин; длина волны при УФ-детектировании составляла 254 нм; градиент подвижной фазы показан в таблице ниже.

Время (мин.)	A (5 мМ ацетат аммония, содержащий 0,1% муравьиной кислоты, %)	B (ацетонитрил, %)
0	90	10
1	90	10
8,5	46	54
9,5	5	95
10,5	5	95
11,5	90	10
15	90	10

Условия для масс-спектрометрии: источник ионизации с электрораспылением (ESI), выявление с помощью способа сканирования в режиме положительных ионов (режим с высокой чувствительностью), газ 1: 55 фунтов/кв.дюйм, газ 2: 50 фунтов/кв.дюйм, газовая завеса: 40 фунтов/кв.дюйм, температура источника составляла 500°C, напряжение при ионораспылении (ISVF) составляло 5500 В с напряжением декластеризации 80 В, энергия соударений составляла 10 эВ во время полного сканирования первого уровня, и энергия соударений составляла 20 ± 10 эВ во время сканирования продукта в режиме положительных ионов, диапазон сканирования составлял 80-1000 масса/заряд, для корректировки массового числа применяли систему автоматической калибровки (CDS) с методом внешнего стандарта.

4. Предварительная обработка образца

Образцы в двух повторностях раствора для инкубации гепатоцитов каждого из видов брали в полном объеме и объединяли, перемешивали на вортексе в течение 1 мин. и центрифугировали в течение 5 мин. (14000 об./мин), затем брали все количество надосадочной жидкости, переносили в тестовую пробирку объемом 10 мл и высушивали в потоке азота при 40°C. Затем остаток растворяли в 150 мкл смеси ацетонитрил-вода (10: 90, об./об.), центрифугировали в течение 5 мин. (14000 об./мин) и 5,0 мкл надосадочной жидкости брали для анализа с помощью UPLC-UV/Q-TOF MS. Образцы отрицательного контроля и образцы с контрольным буфером обрабатывали так же, как и образцы раствора для инкубации гепатоцитов.

5. Анализ данных

Виды программного обеспечения, которые применяли для получения данных, представляли собой

Analyst ®TF V1.6 от компании AB Sciex и Masslynx V4.1 от компании Waters, и виды программного обеспечения, которые применяли для анализа данных, представляли собой PeakView ® V1.2 и MetabolitePilot V1.5 от компании AB Sciex.

6. Результаты эксперимента

Данные для жидкости TL134 в отношении инкубации гепатоцитов человека, обезьяны, псовых, крысы и мыши обрабатывали с применением программного обеспечения MetabolitePilot с получением относящихся к ним спектров метаболитов (фиг. 1 и 2), и при этом хроматограммы, полученные посредством детекции в ультрафиолетовой области, показаны на фиг. 3 и 4. Метаболиты названы в порядке их соотношения массы к заряду от малого до большого, и метаболиты с одинаковым соотношением массы к заряду названы в порядке значений хроматографического времени удерживания от меньшего значения к большему, информация согласно UPLC-UV/Q-TOF MS в отношении TL134 и метаболитов в системах инкубации гепатоцитов показана в табл. 5.

Уровни метаболизма соединения GDL5000123 в гепатоцитах как видов обезьян, так и видов псовых оценивали с помощью таких же способа и условий, как описано выше.

Результаты показаны в табл. 6.

Таблица 5. Информация согласно UPLC-UV/Q-TOF MS в отношении метаболитов TL134 в гепатоцитах пяти видов, таких как человек, обезьяна, псовые, крыса и мышь

Метаболический путь	Соотношение массы к заряду	Молекулярная формула	Отклонение по массе (ppm)	Время удерживания (мин.)	Площадь пика согласно LC-MS ($\times 10^3$)					
					Термический инактивированные смешанные	Человек	Обезьяна	Псы	Крысы	Мышь
Прототип										
M0 лекарственного средства	712,2409	$C_{35}H_{33}N_5O_7F_4$	2,8	7,37	1750	708	920	832	1130	1970
Гидролиз амидной связи (кислые условия)	302,0639	$C_{13}H_{10}NO_4F_3$	1,3	7,53		19,2	8,32	7,95	13,1	10,4
O-деалкилирование	411,0965	$C_{19}H_{14}N_2O_4F_4$	0,6	7,19		16,9	6,71	5,16	12,3	16,2
Гидролиз амидной связи (кислые условия)	429,1937	$C_{22}H_{25}N_4O_4F$	1,0	4,38		7,93	2,80	2,34	3,70	6,25
O-депропилирование морфолина нового кольца	585,1398	$C_{28}H_{20}N_4O_6F_4$	1,1	8,73		33,2	10,5	18,5	20,6	9,03
Окислительное удаление морфолина нового кольца (кислые условия)	657,1592	$C_{31}H_{24}N_4O_8F_4$	-1,7	8,74		0,06	3,64	21,7	1,91	0,03
N-деметилирование	698,2249	$C_{34}H_{31}N_5O_7F_4$	2,3	8,16						1,23
Однократная окислительная дегидрогенизация	726,2188	$C_{35}H_{31}N_5O_8F_4$	0,9	8,98				2,11	2,57	
Однократное окисление	728,2345	$C_{35}H_{33}N_5O_8F_4$	1,0	7,49		198	19,1	99,7	235	35,5
					Площадь пика, полученная посредством хроматографии с УФ-детектированием					
					Термически Челов Обез Псо Крыс Мышь					

			Инактивированные смешанные гепатоциты обезьяны и псовые					
M0	Прототип лекарственного средства	7,32	467	406	270	236	315	577
M4/M5	O-депропилирование морфолинового кольца удаление (кислые условия)	8,66		*	*	*	*	
M8	Однократное окисление	7,43		88	13	43	78	18

*: Детектировали родственные метаболиты, но площади пиков, полученные посредством УФ-детектирования, не могут быть точно интегрированы из-за матричных помех

Таблица 6. Информация согласно UPLC/Q-TOF MS в отношении метаболитов GDL5000123 в гепатоцитах как видов обезьян, так и видов псовых

Метаболический путь	Соотношение массы к заряду	Молекулярная формула	Отклонение по массе (ppm)	Время удерживания (мин.)	Площадь пика согласно LC-MS ($\times 10^3$)		
					Инактивированный	Обезьяна	Псовые
M0 Прототип лекарственного средства	656,2889	$C_{36}H_{38}N_5O_6F$	1,5	8,07	166	264	218
M1 Окислительное удаление морфолинового кольца	601,2078	$C_{32}H_{26}N_4O_6F$	-2,4	9,43		2,57	5,84
M2 M1 Однократное окисление	617,2042	$C_{32}H_{26}N_4O_8F$	0	7,33		1,19	3,42
M3 Дегидрогенизация	654,2721	$C_{36}H_{36}N_5O_6F$	-0,2	7,74		1,35	1,01
M4 Однократная окислительная дегидрогенизация	670,2673	$C_{36}H_{36}N_5O_7F$	0,2	6,41		1,76	0,92
M5-1 Однократное окисление	672,2835	$C_{36}H_{38}N_5O_7F$	1,0	5,96		25,8	
M5-2 Однократное окисление	672,2839	$C_{36}H_{38}N_5O_7F$	1,6	6,03		22,4	23,3
M6-1 Двукратное окисление	688,2780	$C_{36}H_{38}N_5O_8F$	0,5	5,20		1,41	
M6-2 Двукратное окисление	688,2778	$C_{36}H_{38}N_5O_8F$	0,2	6,19			2,26
M8 Двукратная окислительная дегидрогенизация	686,2623	$C_{36}H_{36}N_5O_8F$	0,3	6,57			0,88
					Площадь пика, полученная посредством УФ-детектирования		
					Инактивированный	Обезьяна	Псовые
M0 Прототип лекарственного средства						129	191
M5-1 Однократное окисление							102
M5-2 Однократное окисление						32,3	53,7

Анализ экспериментальных данных

Исходя из площади пика, полученной посредством хроматографии с УФ-детектированием, после инкубирования соединения GDL5000123 с гепатоцитами обезьяны и псовых в течение 180 мин. соответственно примерно 41,3 и 27,2% прототипа лекарственного средства в каждой системе инкубации были метаболизированы, соответственно; исходя из площади пика, полученной посредством хроматографии с УФ-детектированием, после инкубирования соединения TL134 с гепатоцитами человека, обезьяны, псовых, крысы и мыши в течение 180 мин. примерно 17,8, 4,6, 15,4, 19,8 и 3,0% прототипа лекарственного средства в каждой системе инкубации были метаболизированы, соответственно. Можно увидеть, что введение трифторметокси вместо этила в молекулярный фрагмент хинолона может в значительной степени улучшить стабильность соединения, улучшить метаболическую стабильность соединения и увеличить уровень влияния, таким образом, оно может обеспечить увеличение эффективности лекарственного средства in vivo соединения и может обеспечить уменьшение дозировки с таким же эффектом лекарственного средства.

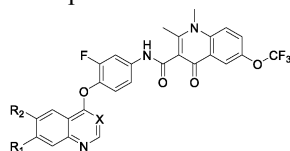
Каждый из технических признаков вышеприведенных примеров можно объединять произвольно. Для упрощения описания описаны не все возможные комбинации каждого из технических признаков в вышеприведенных примерах. Однако все комбинации таких технических признаков должны рассматриваться как входящие в объем данного изобретения, если такие комбинации не находятся в противоречии друг с другом.

Вышеуказанные примеры всего лишь иллюстрируют несколько вариантов осуществления настоящего изобретения, которые описаны конкретно и подробно, но их не следует считать ограничивающими объем настоящего изобретения. Следует отметить, что специалистами в данной области техники несколько вариаций и улучшений могут быть выполнены без отступления от идеи настоящего изобретения,

и все они находятся в пределах объема правовой охраны настоящего изобретения. Следовательно, объем правовой охраны настоящего изобретения будет определяться прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение на основе хинолина или хиназолина, характеризующееся структурой, представленной формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер:



(I),

где X выбран из CH и N;

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из $-O(CR_4R_5)_oR_3$;

где o представляет собой целое число от 0 до 6;

каждый из R_3 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_6 алкила, $-OR_8$ и $-NR_8R_9$;

каждый из R_8 и R_9 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, или R_8 и R_9 вместе с N, соединенным с ними, образуют насыщенную или ненасыщенную 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S; где насыщенная или ненасыщенная 5-6-членная гетероциклическая группа может быть независимо и необязательно замещена одним или более R_{10} ; где

R_{10} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила.

2. Соединение на основе хинолина или хиназолина по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где R_1 представляет собой $-O(CH_2)_oR_3$;

o представляет собой целое число от 0 до 4;

R_3 выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 алкокси и $-NR_8R_9$;

каждый из R_8 и R_9 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, или R_8 и R_9 вместе с N, соединенным с ними, образуют насыщенную или ненасыщенную 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S; где насыщенная или ненасыщенная 5-6-членная гетероциклическая группа может быть независимо и необязательно замещена одним или более R_{10} ; где

R_{10} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила.

3. Соединение на основе хинолина или хиназолина по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где R_1 выбран из группы, состоящей из метоксила, этоксила, пропоксила, 2-метоксиэтоксила, 3-метоксипропоксила, 3-морфолинопропоксила, 2-(пирролидин-1-ил)этоксила, 3-(пирролидин-1-ил)пропоксила, (пиперидин-1-ил)этоксила, (пиперидин-1-ил)пропоксила, 4-метоксибутоксила, 2-морфолиноэтоксила, (4-метилпиперазин-1-ил)пропоксила, диметиламиноэтоксила и изопентилоксила.

4. Соединение на основе хинолина или хиназолина по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где R_2 представляет собой $-O(CH_2)_oR_3$;

o представляет собой целое число от 0 до 4;

R_3 выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкокси и $-NR_8R_9$;

R_8 и R_9 вместе с N, соединенным с ними, образуют насыщенную 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

5. Соединение на основе хинолина или хиназолина по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где R_2 выбран из группы, состоящей из метоксила, этоксила, пропоксила, 2-метоксиэтоксила, 3-метоксипропоксила, 2-морфолиноэтоксила и 3-морфолинопропоксила.

6. Соединение на основе хинолина или хиназолина по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где X представляет собой N.

7. Соединение на основе хинолина или хиназолина по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где соединение на основе хинолина или хиназолина выбрано из группы, состоящей из

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((7-метокси-6-(3-метоксипропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(4-метоксибутокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-метоксипропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((7-(2-(диметиламино)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((7-(изопентилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-пропоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(4-((7-этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида,

N-(3-фтор-4-((7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида и

N-(3-фтор-4-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хинолин-4-ил)окси)фенил)-1,2-диметил-4-оксо-6-(трифторметокси)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида.

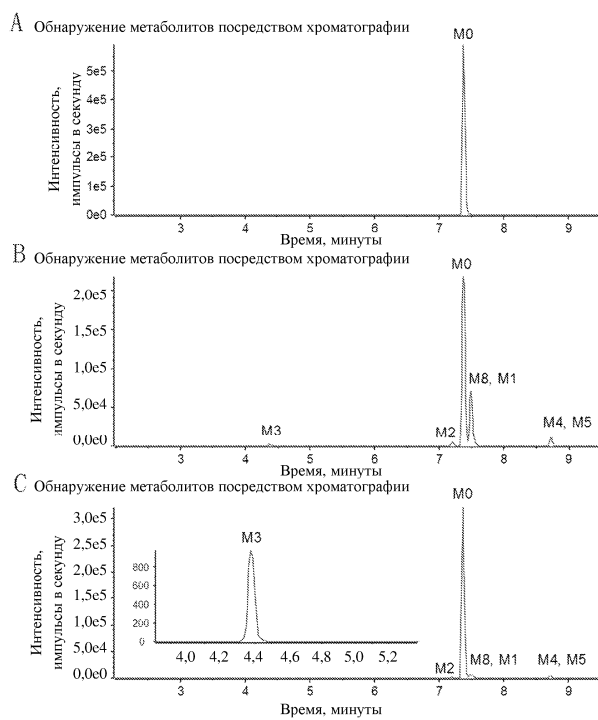
8. Применение соединения на основе хинолина или хиназолина по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера в качестве ингибитора киназы AXL.

9. Применение соединения на основе хинолина или хиназолина по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера в качестве ингибитора киназы Flt3.

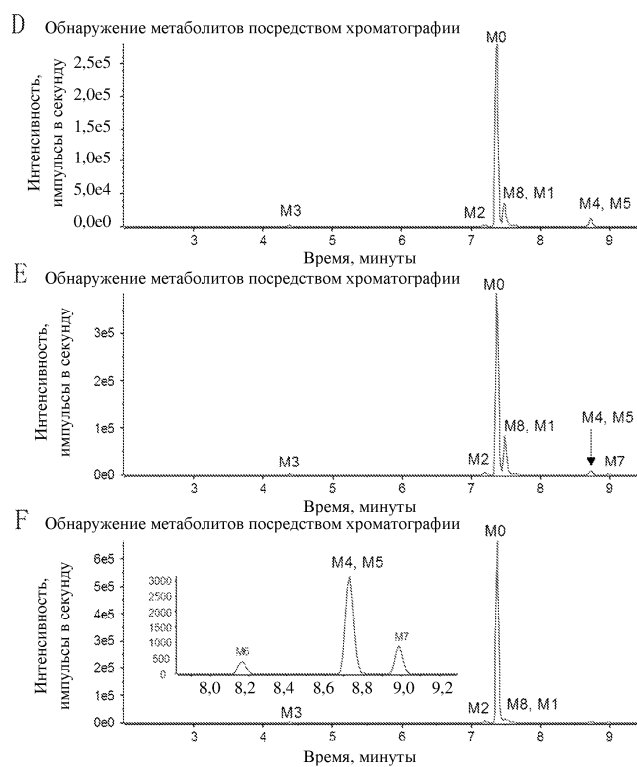
10. Применение соединения на основе хинолина или хиназолина по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения опухоли.

11. Применение по п.10, где опухоль представляет собой гематологическую опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль, гистиоцитарную лимфому, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак кожи, карциному из эпителиальных клеток или носоглоточную карциному.

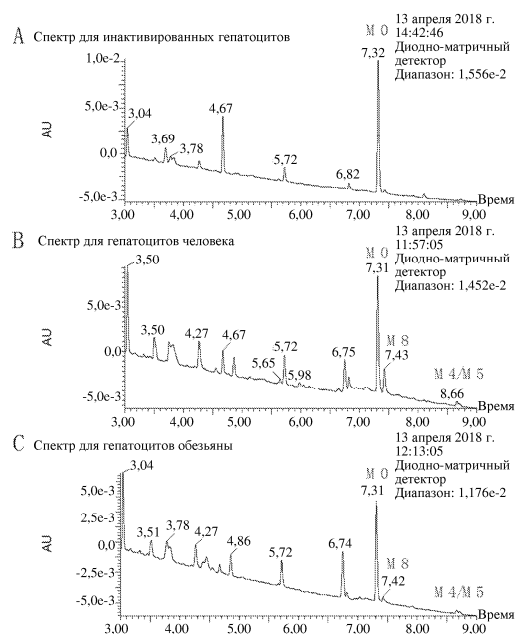
12. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения опухоли, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где активный ингредиент предусматривает соединение на основе хинолина или хиназолина по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер.



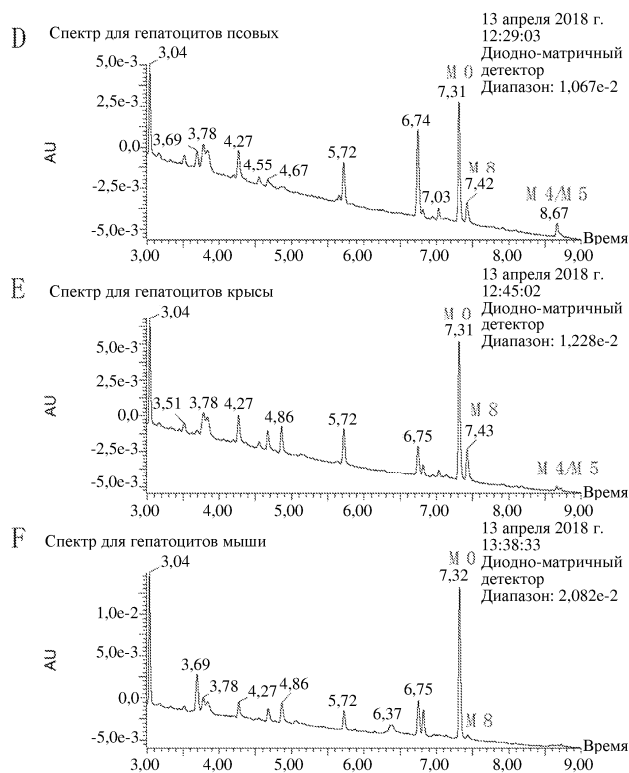
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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