



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112167** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**C07D 403/12** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)

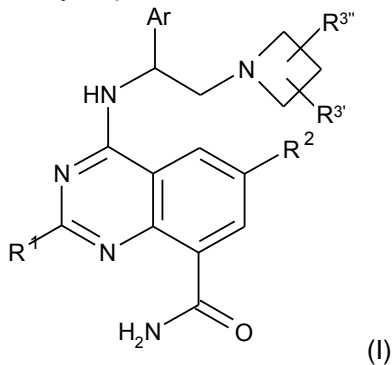
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 07880	(72) Винахідник(и): Хак Байярд Р. (US), Джонс Рейнальдо (US), Сяо Юйфан (US), Нягу Константін (RO/US), Бенкстон Дональд (US), Гутопулос Андреас (GR/US)
(22) Дата подання заявки: 11.11.2011	(73) Власник(и): МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2016	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/417,131	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/093419 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SUTTON AMANDA E [US]; RICHARDSON THOMAS E [US]), 19.08.2010 WO 2009/010139 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS- MICHAEL [DE]; SIRRENBURG CHRI), 22.01.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.11.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2013, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2011/005691, 11.11.2011	

(54) ХІНАЗОЛІНКАРБОКСАМІДАЗЕТИДИНИ**(57) Реферат:**

Винахід забезпечує нові сполуки хіназолінкарбоксамідазетидину згідно з Формулою (I) і їх застосування для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як злоякісне новоутворення.



UA 112167 C2

Галузь техніки винаходу

Винахід відноситься до ряду сполук хіназолінкарбоксамідазетидину, придатних для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як злоякісне новоутворення, у ссавців. Також даний винахід охоплює застосування таких сполук в лікуванні гіперпроліферативних захворювань у ссавців, особливо людей, і фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки.

Стислий опис відомого рівня техніки

Протеїнкінази складають велике сімейство структурно подібних ферментів, які відповідають за регулювання багатьох шляхів передачі сигналів в клітинах (Hardie, G. і Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I і II, Academic Press, Сан-Дієго, Каліфорнія). Кінази можуть підрозділятися на сімейства за субстратами, які вони фосфорилують (наприклад, протеїн-тирозин, протеїн-серин/треонін, ліпіди тощо). Були ідентифіковані послідовності, які загалом відповідають кожному з цих сімейств кіназ (наприклад, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton, та ін., *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles, та ін., *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz, та ін., *Cell*, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, та ін., *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)).

Протеїнкінази можуть бути охарактеризовані за допомогою механізмів, що регулюють їх активність. Ці механізми включають, наприклад, аутофосфорилування, трансфосфорилування за допомогою інших кіназ, білок-білкові взаємодії, білок-ліпідні взаємодії і білок-полінуклеотидні взаємодії. Деякі протеїнкінази можуть регулюватися більш, ніж одним механізмом.

Кінази регулюють різноманітні процеси в клітинах, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, проліферацію, апоптоз, рухливість, транскрипцію, трансляцію і інші сигнальні процеси, шляхом додавання фосфатних груп до білків-мішеней. Таке фосфорилування діє як молекулярні «вмикаючі»/«вимикаючі» «перемикачі», які можуть модулювати або регулювати біологічну функцію білка-мішені. Фосфорилування білків-мішеней відбувається у відповідь на дію різноманітних позаклітинних сигналів (гормонів, нейромедіаторів, факторів росту і диференціації тощо), подій клітинного циклу, факторів оточуючого середовища або харчових стресів тощо. Характерною функцією протеїнкіназ в шляхах передачі сигналів є активація або інактивація (безпосередня або опосередкована), наприклад, метаболічного ферменту, регуляторного білка, рецептора, білка цитоскелету, іонного каналу або насоса, або фактору транскрипції. Неконтрольована передача сигналів внаслідок порушення контролю фосфорилування білків залучена в різних захворюваннях, включаючи, наприклад, запалення, злоякісне новоутворення, алергію/астму, захворювання і стани імунної системи, захворювання і стани центральної нервової системи, і ангиогенез.

Протеїнкіназа 70S6K, кіназа 70 кДа рибосомного білка p70S6K (також відома як SK6, p70/p85 S6 кіназа, p70/p85 рибосомна S6 кіназа і pp70S6K), є представником AGC субсімейства протеїнкіназ. p70S6K є серин-треонін кіназою, яка є компонентом фосфатидилінозитол 3 кіназа (PI3K)/AKT шляху. p70S6K розташована нижче PI3K, і активація відбувається шляхом фосфорилування в різних сайтах у відповідь на дію різних мітогенів, гормонів і факторів росту. Активність p70S6K також знаходиться під контролем mTOR-вмісного комплексу (TORC1), оскільки рапаміцин діє шляхом інгібування p70S6K активності. p70S6K регулюється за допомогою PI3K нижчезрозташованих мішеней AKT і PKC. Akt безпосередньо фосфорилує і інактивує TSC2, таким чином активуючи mTOR. Додатково, дослідження з мутантними алелями p70S6K, яка інгібується вортманіном, але не рапаміцином, свідчить про те, що PI3K шлях може мати вплив на p70S6K незалежно від регуляції активності mTOR.

Фермент p70S6K модулює синтез білка шляхом фосфорилування S6 рибосомного білка. S6 фосфорилування корелює з підвищеною трансляцією мРНК, що кодує компоненти трансляційного апарату, включаючи рибосомні білки і фактори елонгації трансляції, підвищена експресія яких є важливою для росту і проліферації клітин. Ці мРНК містять олігопіримідинову ділянку на їх 5' транскрипційному початку (позначеному 5'TOP), який, як було показано, є важливим для їх регуляції на трансляційному рівні.

Додатково її залучення в трансляцію, активація p70S6K також задіяна в контролюванні клітинного циклу, диференціації нейронних клітин, регуляції рухливості клітин і клітинній реакції-відповіді, що є важливим при метастазуванні пухлин, імунній відповіді і відновленні тканини. Антитіла до p70S6K відмінюють мітогенну відповідь, що запускає входження фібробластів щурів в S фазу, вказуючи на те, що p70S6K функція є важливою для проходження із G1 в S фазу в клітинному циклі. Крім того, інгібування проліферації клітинного циклу з G1 в S фазу клітинного циклу за допомогою рапаміцину було ідентифіковано у вигляді наслідку інгібування продукції гіперфосфорильованої, активованої форми p70S6K.

Роль p70S6K в проліферації пухлинних клітин і захисті клітин від апоптозу базується на його участі в передачі сигналів рецепторів факторів росту, надекспресії і активації в пухлинних тканинах. Наприклад, при нозерн- і вестерн-аналізах було встановлено, що ампліфікація PS6K

гена супроводжується відповідними підвищеннями мРНК і експресії білка, відповідно (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification в Breast Cancer).

Хромосома 17q23 ампліфікована в аж до 20% первинних пухлин молочної залози, в 87% пухлин молочної залози, що містить BRCA2 мутації і в 50% пухлин, що містять BRCA1 мутацій, а також при інших типах злоякісних новоутворень, таких як підшлункової залози, сечового міхура і нейробластоми (див. M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi і Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Було показано, що 17q23 ампліфікації при раку молочної залози залучені PAT1, RAD51C, PS6K, і SIGMA1B гени (Cancer Res. (2000): 60, сс. 5371-5375). Ген p70S6K був ідентифікований як мішені ампліфікації і надекспресії в цій ділянці, і спостерігається статистично достовірний зв'язок між ампліфікацією і поганим прогнозом.

Клінічне інгібування p70S6K активації спостерігається у пацієнтів з раком нирки, яких лікували за допомогою CCI-779 (складний ефір рапаміцину), інгібітору вищерозташованої кінази mTOR. Описана достовірна лінійна асоціація між прогресуванням захворювання і інгібуванням активності p70S6K.

У відповідь на енергетичний стрес, пухлинний супресор LKB1 активує AMPK, який фосфорилує TSC1/2 комплекс і надає йому можливість інактивувати mTOR/p70S6K шлях. Мутації в LKB1 викликають синдром Пейтца-Егерса (PJS), де у пацієнтів PJS в 15 раз більше імовірність розвитку раку, ніж у загальної популяції. Додатково, 1/3 аденокарциноми легень заякорюють інактивуючі LKB1 мутації.

p70S6K залучений в метаболічні захворювання і порушення. Було описано, що відсутність p70S6K захищає від вікового і викликаного харчуванням ожиріння, в той час як підсилює чутливість до інсуліну. Роль для p70S6K при метаболічних захворюваннях і порушеннях, таких як ожиріння, діабет, метаболічний синдром, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, гіпераміноацидемія, і гіперліпідемія підтверджується цими спостереженнями.

Сполуки, описані як придатні для інгібування p70S6K, розкриті в WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 і WO 10/093419.

Частково, кінази Aurora модулюють клітинну прогресію через клітинний цикл і мітоз. Критеріями фізіології ракових клітин є патологічні зміни до нормальної прогресії через клітинний цикл і мітоз. Було документально підтверджено, що деякі сполуки, які інгібують кінази Aurora, також пов'язані з порушенням хромосомним центруванням, послабленням мітотичної контрольної точки, поліплоїдією, і наступною гибеллю клітин (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268-278). Особливо, було показано, що інгібування кінази Aurora B викликає нейтропенію як обмежувальну дозу токсичності в декількох клінічних випробуваннях (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268-278). На додаток, інгібування кінази Aurora B може бути нецільовим ефектом у АТФ-конкуруючих інгібіторів кінази. Також, очікується, що ці інгібітори кінази Aurora B проявляють нейтропенію як обмежувальну дозу токсичності, викликану інгібуванням Aurora і, тому, мають обмежений терапевтичний діапазон. Крім того, деякі інгібітори кінази Aurora можуть також викликати поліплоїдію в структурах нормальних епітеліальних клітин молочної залози, таким чином, підвищуючи кількість побочних тривалих клінічних ефектів.

Тому, очікується, що інгібітори p70S6K, які в основному не інгібують або значно зменшують інгібування кінази Aurora B мають потенціал в лікуванні гіперпроліферативних захворювань, таких як злоякісне новоутворення, шляхом зниження нейтропенії як обмежуючої дозу токсичності и, таким чином, покращуючи терапевтичний діапазон для цих сполук.

Крім того, очікується, що інгібітори p70S6K, які також інгібують кіназу Akt (вище p70S6K в шляху передачі PI3K) забезпечують більш ефективне виключення шляху передачі PI3K (Choo AY, Yoon SO, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Proc. Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 11;105(45):17414-9.), і дозволяє затримати будь-яку активацію петлі зворотного зв'язку Akt (Tamburini et al. Blood 2008;111:379-82).

Опис фігур

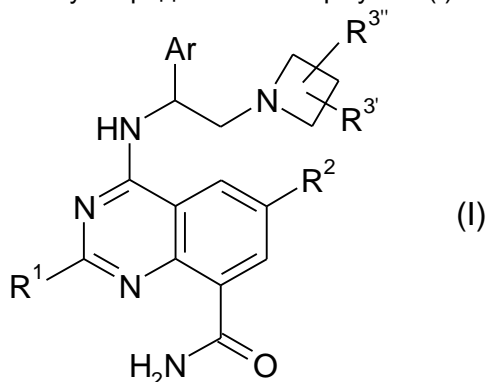
Фиг. 1 документально підтверджує бажану функціональну особливість заявленої сполуки хіназолінкарбоксамідазетидину у порівнянні з іншими сполуками.

Опис винаходу

Об'єктом даного винаходу є забезпечення нових інгібіторів p70S6K, придатних для лікування гіперпроліферативних захворювань, особливо тих, які пов'язані з гіперактивністю вищезазначених протеїнкіназ, таких як злоякісне новоутворення у ссавців, з покращеними фармакологічними властивостями як відносно їх активності, так і характеристик розчинності, метаболічного кліренсу і біодоступності.

В результаті, даний винахід забезпечує нові сполуки хіназолінкарбоксамідазетидину, придатні для лікування захворювань, вказаних в даній заявці, які є i) сильними інгібіторами p70S6K і ii) по суті не проявляють або демонструють значно знижене інгібування кінази Auroga B у порівнянні з іншими структурно спорідненими сполуками хіназолінкарбоксаміду (див. Фігура 1).

В кращому варіанті здійснення даного винаходу інгібіторами p70S6K також є інгібітори Akt. Сполуки представлені Формулою (I):



i/або їх стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де:

R^1 являє собою H або LA;

R^2 являє собою Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, CONH₂ або A;

$R^{3'}$, $R^{3''}$ незалежно являють собою H, LA або Hal,

Ar являє собою моно- або біциклічний ароматичний гомо- або гетероцикл, який містить 0, 1, 2, 3 або 4 N, O і/або S атоми і 5, 6, 7, 8, 9, або 10 атомів скелета, які можуть бути незаміщеними або, незалежно один від одного, моно-, ди- або тризаміщені Hal, A, Ar1, OH, SH, OA, O(Ar1), NH₂, NHA, NH(Ar1), NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONH(Ar1), CONA₂, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHCONH₂, NHSO₂A, NHSO₂(Ar1), COA, CO(Ar1), SO₂NH₂, SO₂A, SO₂(Ar1) і/або SO₂Hal, і де кільцевий N-атом може бути заміщений O-атомом з утворенням N-оксидної групи, і де у випадку біциклічного ароматичного циклу одне з двох кілець може бути частково насиченим,

Ar1 являє собою моноциклічний ароматичний гомо- або гетероцикл, який містить 0, 1, 2 або 3 N, O і/або S атоми і 5 або 6 атомів скелета, які можуть бути незаміщеними або, незалежно один від одного, моно-, ди- або тризаміщені Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) і/або SO₂Hal,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений лінійний або циклічний алкіл, який містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 C атомів, де одна або дві CH₂ групи можуть бути замінені на O або S атом і/або на -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- або -CH=CH- групу, і де 1-3 H атомів можуть бути замінені на Hal, і де одна або дві CH₃ групи можуть бути замінені на OH, SH, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHCOOH, NHCONH₂ або CN,

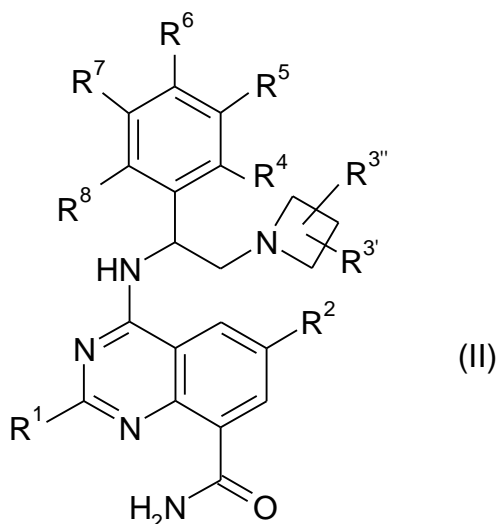
LA являє собою нерозгалужений або розгалужений, лінійний алкіл, який містить 1, 2, 3 або 4 C атоми, де 1, 2 або 3 H атоми можуть бути замінені на Hal, наприклад, метил, етил, трифторметил, дифторметил, 1,1,1-трифторетил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил, і

Hal являє собою F, Cl або Br, краще F або Cl, найкраще F.

A краще означає метил, а також етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил, крім того також пентил, 1-, 2- або 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутил, 1- або 2-етилбутил, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл.

A також краще означає алкіл, як вказано вище, де одна або дві CH₂ групи можуть бути замінені на O або S атоми і/або на NH, N(LA), CONH, NHCO або -CH=CH-групи і/або додатково 1-3 H атомів можуть бути замінені на F і/або Cl, як, наприклад, трифторметил, пентафторетил, 1,1-дифторметил, 1,1,1-трифторетил, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси або трет-бутокси.

В кращому варіанті здійснення, нові сполуки хіназолінкарбоксамідазетидину додатково представлені Формулою (II):



і/або їх стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де:

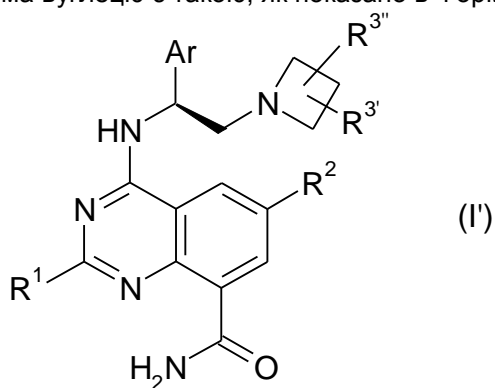
5 R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 , незалежно являють собою H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, $NHCONH(LA)$, $NHCONH_2$, $NHSO_2(LA)$, CO(LA), SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ або SO_2Hal ,

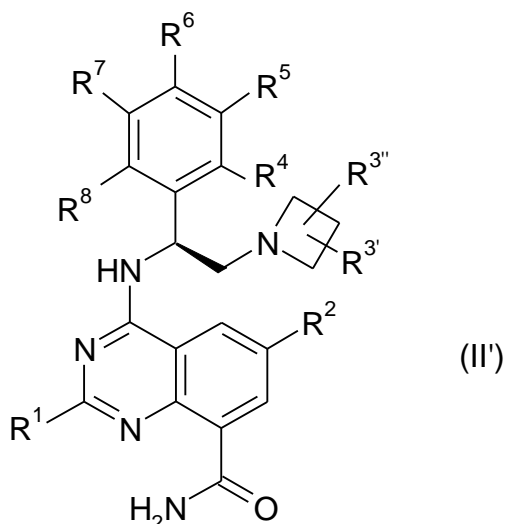
10 R^5, R^6 разом з фенільною групою, до якої вони приєднані, можуть утворювати 9- або 10-членну біциклічну кільцеву систему, де 1 або 2 нефенільні атоми вуглецю можуть бути незалежно замінені на NH, O або S, де утворений за допомогою R^5 і R^6 цикл може бути

Один із R^5, R^6, R^7 може бути $Ar1$, $O(Ar1)$, $NH(Ar1)$, $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO_2(Ar1)$, $CO(Ar1)$ або $SO_2(Ar1)$, в той час як інші два із R^5, R^6, R^7 не є $Ar1$, $O(Ar1)$, $NH(Ar1)$, $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO_2(Ar1)$, $CO(Ar1)$ або $SO_2(Ar1)$,

і інші замісники мають значення, вказані для Формули (I).

15 В більш кращому варіанті здійснення Формул (I) і (II), стереохімія центрального хірального атома вуглецю є такою, як показано в Формулах (I') і (II'):





Взагалі, всі залишки, які присутні більше одного разу, можуть бути ідентичними або різними, тобто, є незалежними один від одного. Вище і нижче, залишки і параметри мають значення, вказані для Формули (I), Формули (II), Формули (I') і Формули (II'), якщо точно не вказано інакше.

5 Також кращими є сполуки Підформул 1 - 12 Формул (II) і (II'), де

в Підформулі 1

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 незалежно являють собою H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃,

в Підформулі 2

R^1, R^2 являють собою H,

10 в Підформулі 3

R^3, R незалежно являють собою H, OH або F,

в Підформулі 4

R^4, R^8 незалежно являють собою H, F або Cl,

в Підформулі 5

15 R^5, R^7 незалежно являють собою H, F, Cl, Br, CN, метокси або CF₃,

в Підформулі 6

R^5, R^6 разом з фенільною групою, до якої вони приєднані, утворюють бензо-1,2-діоксоліл, атом вуглецю якого, що зв'язує за допомогою мостика два атоми кисню, може бути незаміщеним, або моно- або дизаміщений F або метилом,

20 в Підформулі 7

R^6 являє собою H, F, Cl або CF₃,

в Підформулі 8

R^5, R^6 незалежно являють собою H, F, Cl, Br, метил, CHF₂ або CF₃,

в Підформулі 9

25 $R^1, R^2, R^3, R'', R^4, R^7, R^8$ являють собою H,

в Підформулі 10

$R^1, R^2, R^3, R'', R^4, R^7, R^8$ являють собою H,

R^5, R^6 незалежно являють собою H, F, Cl, Br, метил, CHF₂ або CF₃,

в Підформулі 11

30 $R^1, R^2, R^3, R'', R^4, R^8$ являють собою H,

R^5 являє собою Br, метил, CHF₂ або CF₃,

R^6 являє собою F, Cl або CF₃,

R^7 являє собою H або F,

в Підформулі 12

35 R^1, R^2, R^4, R^8 являють собою H,

R^3 являє собою F, або метил,

R'' являє собою H,

R^5 являє собою Br, метил, CHF₂ або CF₃,

R^6 являє собою F, Cl або CF₃,

40 R^7 являє собою H або F,

і інші залишки мають значення, вказані для Формули (I).

Сполуки Формули (I), Формули (II), Формули (I') і Формули (II') можуть мати один або декілька центрів хіральності. Відповідно, вони можуть зустрічатися в різноманітних енантімерних формах і бути рацемічними або оптично активними формами. Тому винахід

також відноситься до оптично активних форм (стереоізомери), енантіомерів, рацематів і діастереомерів цих сполук.

Оскільки фармацевтична активність рацематів або стереоізомерів сполук згідно з винаходом може відрізнятися, може бути бажаним застосування енантіомерів. В цих випадках, кінцевий продукт або навіть проміжні сполуки можуть розділятися на енантіомерні сполуки за допомогою хімічних або фізичних методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, або навіть використовуватися як такі в синтезі.

У випадку рацемічних амінів, діастереомери утворюються із суміші шляхом реакції з оптично активним розщеплювальним агентом. Прикладами придатних расщеплювальних агентів є оптично активні кислоти, такі як R- і S- форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, відповідно N-захищеної амінокислоти (наприклад, N-бензоїлпролін або N-бензолсульфонілпролін), або різноманітних оптично активних камфорсульфонових кислот. Також сприятливим є хроматографічне розщеплення енантіомерів за допомогою оптично активного розщеплювального агента (наприклад, динітробензоїлфенілгліцин, триацетат целюлози або інші похідні карбогідратів або хіральні похідні метакрилатні полімери імобілізовані на силікагелі). Придатними елюентами для цього є водні або спиртові суміші розчинників, такі як, наприклад, гексан/ізопропанол/ ацетонітрил, наприклад, в співвідношенні 82:15:3. Кращим способом розчинення рацематів, що містять складноєфірні групи (наприклад, ацетилові складні ефіри), є застосування ферментів, зокрема естераз.

Сполуки даного винаходу можуть бути в формі сполук-проліків. "Сполука-проліки" означає похідну, яка перетворена в біологічно активну сполуку згідно з даним винаходом в фізіологічних умовах в живому організмі, наприклад, шляхом окиснення, відновлення, гідролізу або т.п., кожне з яких здійснюють ферментативним шляхом, або без участі ферментів. Прикладами проліків є сполуки, де аміногрупа в сполуці даного винаходу ацильована, алкільована або форфорильована, наприклад, ейкозаноїламіно, аланіламіно, півалоїлоксиметиламіно або де гідроксильна група ацильована, алкільована, форфорильована або перетворена в борат, наприклад, ацетилокси, палмітоїлокси, півалоїлокси, сукцинілокси, фумарилокси, аланілокси або де карбоксильна група естерифікована або амідована, або де сульфгідрильна група утворює дисульфідний місток з молекулою-носієм, наприклад, пептид, який доставляє ліки селективно до цілі і/або до цитозолу клітини. Ці сполуки можна одержати із сполук даного винаходу згідно з добре відомими способами. Іншими прикладами проліків є сполуки, де карбоксилат в сполуці даного винаходу перетворений, наприклад в алкіл-, арил-, холін-, аміно-, ацилоксиметиловий складний ефір, ліноленоїловий складний ефір.

Метаболіти сполук даного винаходу також включені в обсяг даного винаходу.

Там, де може мати місце таутомерія, наприклад, кето-енольна таутомерія, сполук даного винаходу або їх проліків, індивідуальні форми, наприклад, кето- або енольна форма, заявляються окремо або разом у вигляді сумішей в будь-якому співвідношенні. Те саме стосується стереоізомерів, наприклад, енантіомерів, цис/транс ізомерів, конформерів і т.п.

За бажанням, ізомери можна відокремити добре відомими в рівні техніки способами, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії. Те саме стосується енантіомерів, наприклад, з використанням хіральних нерухомих фаз. Додатково, енантіомери можна виділяти шляхом їх перетворення в діастереомери, тобто, шляхом сполучення з енантіомерно чистою допоміжною сполукою, з наступним відокремленням одержаних в результаті діастереомерів і розщепленням допоміжного залишку. Альтернативно, будь-який енантіомер сполуки даного винаходу можна одержати із стереоселективного синтезу з використанням оптично чистих вихідних речовин.

Сполуки даного винаходу можуть бути в формі фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, одержаних із фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні основи або кислоти і органічні основи або кислоти. У випадках, де сполуки даного винаходу містять одну або декілька кислотних або основних груп, винахід також включає їх відповідні фармацевтично або токсикологічно прийнятні солі, зокрема, їх фармацевтично придатні для використання солі. Таким чином, сполуки даного винаходу, які містять кислотні групи, можуть бути присутніми в формі солі, і можуть застосовуватися згідно з винаходом, наприклад, у вигляді солей лужних металів, солей лужноземельних металів або у вигляді амонієвих солей. Більш точні приклади таких солей включають натрієві солі, калієві солі, кальцієві солі, магнієві солі або солі з аміаком або органічними амінами, такими як, наприклад, етиламін, етанолумін, триетанолумін, або з амінокислотами. Сполуки даного винаходу, які містять одну або декілька основних груп, тобто, груп, які можуть бути протоновані, бути присутніми в формі солі, і можуть застосовуватися згідно з винаходом у вигляді їх адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами.

Приклади придатних кислот включають хлорид водню, бромід водню, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, метансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, нафталіндисульфонові кислоти, щавлеву кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту, молочну кислоту, саліцилову кислоту, бензойну кислоту, мурашину кислоту, пропіонову кислоту, півалеу кислоту, діетилоцтову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, пімелінову кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, яблучну кислоту, сульфамінову кислоту, фенілпропіонову кислоту, глюконову кислоту, аскорбінову кислоту, ізонікотинову кислоту, лимонну кислоту, адипінову кислоту, і інші кислоти, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Якщо сполуки даного винаходу одночасно містять кислотні і основні групи в молекулі, винахід також включає, на додаток до вказаних сольових форм, внутрішні солі або бетаїни (цвітеріони). Відповідні солі можна одержати звичайними способами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, шляхом введення їх в контакт з органічною або неорганічною кислотою або основою в розчиннику або диспергаторі, або шляхом аніонного або катіонного обміну з іншими солями. Даний винахід також включає всі солі сполук даного винаходу, які, через низьку фізіологічну сумісність, не є придатними для безпосереднього застосування в фармацевтичних засобах, але які можна використовувати, наприклад, як проміжні сполуки для хімічних реакцій або для одержання фармацевтично прийнятних солей.

Термін "фармацевтично прийнятні сольвати" означає адитивні форми з фармацевтично прийнятними розчинниками, які містять або стехіометричні або нестехіометричні кількості розчинника. Деякі сполуки мають схильність утримувати фіксоване молярно співвідношення молекул розчинника в кристалічному твердому стані, формуючи таким чином сольват. Якщо розчинником є вода, сольват, який утворюється, являє собою гідрат, наприклад, моно- або дигідрат. Якщо розчинником є спирт, сольват, який утворюється, являє собою алкоголят, наприклад, метанолят або етанолят. Якщо розчинником є ефір, сольват, який утворюється, являє собою ефірат, наприклад, діети́лефірат.

Тому, наступні об'єкти також відносяться до винаходу:

- a) всі стереоізомери або таутомери сполук, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях,
- b) проліки сполук, або стереоізомери або таутомери цих проліків,
- c) фармацевтично прийнятні солі сполук і об'єктів, вказаних в пунктах (a) і (b),
- d) фармацевтично прийнятні сольвати сполук і об'єктів, вказаних в пунктах (a), (b) і (c).

Слід розуміти, що це означає, що всі посилання на сполуки в даній заявці включають ці об'єкти, особливо фармацевтично прийнятні сольвати сполук, або фармацевтично прийнятні сольвати їх фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуки даного винаходу як активний інгредієнт разом з фармацевтично прийнятим носієм.

"Фармацевтична композиція" означає один або декілька активних інгредієнтів, і один або декілька інертних інгредієнтів, які складають носій, а також будь-який одержаний в результаті продукту, безпосередньо або опосередковано, із комбінацій, комплексування або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або із розкладання одного або декількох інгредієнтів, або із інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно, фармацевтичні композиції даного винаходу охоплюють будь-яку композицію, складену шляхом змішування сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятного носія.

Фармацевтична композиція даного винаходу може додатково містити одну або декілька інших сполук як активні інгредієнти, таких як одна або декілька додаткових сполук даного винаходу, або сполука-проліки або інші інгібітори p70S6K.

Фармацевтичні композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, місцевого, парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, і внутрішньовенне), окулярного (очного), пульмонального (назальна або букальна інгаляція), або назального введення, хоча найбільш підходящий шлях введення в будь-якому вищевказаному випадку буде залежати від природи і тяжкості стану, який лікують, і від природи активного інгредієнта. Вони можуть зручним чином бути присутніми в стандартній лікарській формі і бути приготовлені будь-яким добре відомим в галузі фармації способом.

В одному з варіантів здійснення, вказані сполуки і фармацевтична композиція призначені для лікування злоякісного новоутворення, такого як рак мозку, легені, товстої кишки, епідермоїдний рак, плоскоклітинний рак, рак сечового міхура, рак шлунку, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, ренальний рак, рак нирки, печінки, яєчника, передміхурової залози, колоректальний рак, рак матки, ректальний рак, рак стравоходу, рак яєчка, гінекологічний рак, рак щитовидної залози, меланома, гематологічних злоякісних пухлин, таких як гостра мієлоцитарна лейкемія, множинна мієлома, хронічний мієлолейкоз, мієлоїдний клітинний лейкоз, гліома, саркома Капоші, або будь-яких інших видів солідних або так званих

«рідких» пухлин. Краще, зловиясне новоутворення, яке піддають лікуванню, вибрано із раку молочної залози, колоректального раку, раку легені, передміхурової залози або підшлункової залози або гліобластоми.

Винахід також відноситься до застосування сполук згідно з винаходом для одержання лікарського засобу для лікування гіперпроліферативних захворювань, пов'язаних з гіперактивністю p70S6K, а також захворювань, модульованих каскадом p70S6K, у ссавців, або розладів, опосередкованих аберантною проліферацією, таких як зловиясне новоутворення і запалення.

Винахід також відноситься до сполуки або фармацевтичної композиції для лікування захворювання, пов'язаного з васкулогенезом або ангіогенезом у ссавця, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату, і фармацевтично прийнятний носій.

В одному з варіантів здійснення, вказана сполука або фармацевтична композиція призначені для лікування захворювання, вибраного із групи, яка включає ангіогенез пухлини, хронічне запальне захворювання, таке як ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, атеросклероз; шкірні захворювання, такі як псоріаз, екзема, і склередема; діабет, ожиріння, метаболічний синдром, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, гіпераміноацидемію, гіперліпідемію, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених і вікову дегенерацію макули.

Даний винахід також відноситься до сполуки або фармацевтичної композиції для інгібування атипового клітинного росту/зловиясного новоутворення у ссавця, яка включає кількість сполуки даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі або сольовату або проліків, в комбінації з кількістю іншого протиракового терапевтичного засобу, де кількості сполуки, солі, сольовату, або проліків, і хіміотерапевтичного засобу разом є ефективними для інгібування атипового клітинного росту/ зловиясного новоутворення.

Багато протиракових терапевтичних засобів на даний час відомо в даній галузі техніки. В одному з варіантів здійснення, протираковий терапевтичний засіб є хіміотерапевтичним засобом, вибраним із групи, яка включає інгібітори мітозу, алкілувальні агенти, анти-метаболіти, інтеркалувальні антибіотики, інгібітори факторів росту, інгібітори клітинного циклу, ферменту, інгібітори типізомераз, модифікатори біологічного відгуку, антигормональні засоби, інгібітори ангіогенезу, і антиандрогени. В іншому варіанті здійснення протираковий терапевтичний засіб являє собою антитіло, вибрану із групи, яка включає бевацизумаб, CD40-специфічні антитіла, chTNT-1/B, денозумаб, заноліумаб, IGF1R-специфічні антитіла, лінтузумаб, едреколомаб, WX G250, ритуксимаб, тициліумаб, трастузумаб і цетуксимаб. В ще іншому варіанті здійснення протираковий терапевтичний засіб являє собою інгібітор іншої протеїнкінази, такої як Akt, Axl, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (також відомо як Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 і Erk.

Даний винахід також відноситься до способу лікування зловиясного новоутворення у ссавця, який включає введення кількості сполуки відповідно до даного винаходу в комбінації з променевою терапією, де кількості сполуки, представлені в комбінації з променевою терапією, ефективні для лікування зловиясного новоутворення у ссавця. Техніки введення променевої терапії відомі з рівня техніки, і ці техніки можна використовувати в комбінованій терапії, описаній в даній заявці. Введення сполуки згідно з винаходом в цій комбінованій терапії можна визначити, як описано в даній заявці. Вважають, що сполуки згідно з даним винаходом можуть надавати атиповим клітинам більшу чутливість до лікування з застосуванням променевої терапії для знищення і/або інгібування росту таких клітин.

Отже, даний винахід також відноситься до способу сенсibilізації атипових клітин у ссавця до лікування з застосуванням променевої терапії, який включає введення ссавцю кількості сполуки відповідно до даного винаходу, де кількість є ефективною для сенсibilізації атипових клітин до лікування за допомогою променевої терапії. Кількість сполуки в цьому методі можна визначити згідно з методами для встановлення ефективних кількостей таких сполук, описаних в даній заявці. Винахід також відноситься до способу інгібування атипового клітинного росту у ссавця, який включає застосування кількості сполуки відповідно до даного винаходу, або її похідної, міченої радіоактивним ізотопом, і кількості однієї або декількох речовин, вибраних із антиангіогенних агентів, інгібіторів передачі сигналів, і антипроліферативних агентів.

При практичному використанні, сполуки згідно з даним винаходом можна комбінувати як активний інгредієнт в тісній суміші з фармацевтичним носієм згідно з загальноприйнятими методиками приготування лікарських засобів. Носій може мати різні форми залежно від форми препарату, бажаного для введення, наприклад, перорального або парентерального (включаючи внутрішньовенне). Для приготування композицій для пероральних дозованих форм, можна

використовувати будь-які звичайні фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і інші. У випадку пероральних рідких препаратів, можна використовувати будь-які звичайні фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини; або носії, такі як крохмалі, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулювальні агенти, замаслювачі, зв'язувальні агенти, дезінтегратори і інші. У випадку твердих пероральних препаратів, композиція може знаходитися в таких формах, як, наприклад, порошки, тверді і м'які капсули і таблетки, при цьому тверді пероральні препарати є кращими відносно рідких препаратів.

В зв'язку з простотою їх введення, таблетки і капсули є найбільш підходящими пероральними дозованими одиничними формами, в цих випадках обов'язково використовуються тверді фармацевтичні носії. Якщо це є бажаним, то таблетки можуть бути покриті оболонкою за допомогою стандартних водних або неводних технік. Такі композиції і препарати повинні містити щонайменше 0,1 процент активної сполуки. Процент активної сполуки в цих композиціях, очевидно, може змінюватися і краще може становити від приблизно 2 процентів до приблизно 60 процентів від маси одиниці. Кількість активної сполуки в таких терапевтично придатних композиціях буде такою, щоб одержати ефективну дозу. Активні сполуки також можна вводити інтраназально, наприклад, у вигляді рідких крапель або спрею.

Таблетки, пілюлі, капсули, і інші форми також можуть містити зв'язувальний агент, такий як трагакантову камедь, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, такі як дикальцій фосфат; дезінтегруючий засіб, такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінову кислоту; замаслювач, такий як стеарат магнію; і підсолоджувач, такий як сахароза, лактоза або сахарин. Якщо одинична дозована форма являє собою капсулу, то вона може містити, додатково до речовин вищеприписаного типу, рідкий носій, такий як жирне масло.

Різноманітні інші речовини можуть бути присутніми у вигляді покриттів або для модифікації фізичної форми дозованої одиниці. Наприклад, таблетки можуть бути покриті за допомогою шелаку, цукру або обох речовин. Сироп або еліксир може містити, додатково до активного компоненту, сахарозу як підсолоджувач, метил і пропілпарабени як консерванти, барвник і ароматизатор, такий як вишневий або апельсиновий ароматизатор.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть вводитися парентерально. Розчини або суспензії цих активних сполук можуть бути приготовлені в воді, підходяще змішані з поверхнево-активною речовиною, такою як гідрокси-пропілцелюлоза. Дисперсії також можуть бути приготовлені в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах в маслах. При звичайних умовах зберігання і застосування, ці препарати містять консервант для попередження росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, підходящі для ін'єкцій, включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для екстемпоральних препаратів стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. В усіх випадках, форма повинна бути стерильною і повинна бути рідкою настільки, щоб її легко можна було вводити за допомогою шприца. Вона повинна бути стабільною в умовах виготовлення і зберігання і повинна бути захищена від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носій може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх підходящі суміші, і рослинні олії.

Будь-який підходящий шлях введення може застосовуватися для забезпечення ссавця, особливо людини, ефективною дозою сполуки відповідно до даного винаходу. Наприклад, можна застосовувати пероральний, ректальний, місцевий, парентеральний, очний, легеневий, назальний і інші шляхи. Дозовані форми включають таблетки, коржики, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі і інші. Краще сполуки відповідно до даного винаходу вводять перорально.

Ефективне дозування застосовного активного компонента може змінюватися залежно від конкретної застосовної сполуки, способу введення, стану, який піддають лікуванню, і тяжкості стану, який піддають лікуванню. Такі дозування легко можуть бути встановлені спеціалістом в даній галузі техніки.

При лікуванні або попередженні вищевказаних або нижчевказаних захворювань, для яких показані сполуки відповідно до даного винаходу, звичайно задовільні результати одержують, якщо сполуки згідно з даним винаходом вводять в добовій дозі від приблизно 0,01 міліграма до приблизно 100 міліграм на кілограм ваги тіла тварини, краще представлених у вигляді одиничної добової дози. Для найкрупніших ссавців, загальна добова доза становить від приблизно 0,1 міліграма до приблизно 1000 міліграм, краще від приблизно 0,2 міліграм до приблизно 50 міліграм. Для дорослої людини вагою 70 кг, загальна добова доза звичайно буде становити від приблизно 0,2 міліграм до приблизно 200 міліграм. Ця схема дозування може

регулюватися для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді.

Винахід також відноситься до набору (комплекту), який складається з окремих пакетів:

- a) ефективною кількості сполуки згідно з винаходом, і
- b) ефективною кількості додаткового активного інгредієнта лікарського засобу.

5 Набір включає підходящі контейнери, такі як коробочки, індивідуальні флакони, пакети або ампули. Набір може, наприклад, включати окремі ампули, кожна із яких містить ефективну кількість сполуки згідно з винаходом і/або їх фармацевтично придатних похідних, сольватів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і ефективну кількість додаткового активного інгредієнта лікарського засобу в розчиненій або ліофілізованій формі.

10 Експериментальний розділ

Деякі скорочення, які можна зустріти в даній заявці, вказані нижче:

Скорочення

Позначення	
ACN	Ацетонітрил
АТФ	Аденозинтрифосфат
b	Широкий пік
cBut	циклобутильна група
cPr	циклопропільна група
d	Дублет
DMCO	Диметилсульфоксид
DIEA	N,N-Діізопропілетиламін
DTT	Дитіотреїтол
EDTA	Етилендіамінтетраоцтова кислота
еквив.	Еквіваленти
Et	Етил
год	Година
HEPES	4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
iPr	ізопропільна група
PX/MC	Содержання рідинної хроматографії з мас-спектрометрією
m	Мультиплет
M	Молекулярний іон
m/z	Відношення маси до заряду
Me	Метил
хв	Хвилина
МС	Мас-спектрометрія
н.	Нормальна (одиниця концентрації)
NMO	4-Метилморфолін-N-оксид
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
ЗГ	Захисна група
фунт/кв. дюйм	Фунт на квадратний дюйм
q	Квартет
Rf	Фактор утримання
КТ	Кімнатна температура
Rt.	Час утримання
s	Синглет
Трет	Третинний
TEA	Триетиламін
ТФУ	Трифтороцтова кислота

ТНАВ	Бромід тетрагексиламонію
ТГФ	Тетрагідрофуран
УФ	Ультрафіолетовий
ВИД	видима ділянка спектра

Сполуки відповідно до даного винаходу можна одержати згідно з методиками наступних Схем і Прикладів, з використанням придатних речовин, і вони додатково проілюстровані за допомогою наступних специфічних прикладів.

Крім того, використовуючи методики, описані в даній заявці, в поєднанні із звичайними в рівні техніки, можна легко одержати додаткові сполуки даного винаходу, заявлені в даному документі. Однак, сполуки, проілюстровані в прикладах, не слід тлумачити як ті, що формують єдиний вид, що розглядається як винахід. Приклади додатково ілюструють деталі для одержання сполук даного винаходу. Спеціалісти в даній галузі техніки легко зрозуміють, що відомі варіації умов і способів наступних препаративних технологій можуть бути використані для одержання цих сполук.

Дані сполуки як правило виділяють в формі їх фармацевтично прийнятних солей, таких як описані вище. Аміни в формі вільних основ, що відповідають виділеним солям, можна одержати шляхом нейтралізації придатною основою, такою як водний розчин гідрокарбонату натрію, карбонату натрію, гідроксиду натрію і гідроксиду калію, і екстракції вивільненого аміну в формі вільної основи в органічний розчинник, з наступним упарюванням. Амін в формі вільної основи, виділений таким способом, можна додатково перетворити в іншу фармацевтично прийнятну сіль шляхом розчинення в органічному розчиннику, з наступним додаванням придатної кислоти і наступним упарюванням, осадженням або кристалізацією.

Винахід буде проілюстровано, але не обмежено, виходячи з специфічних варіантів здійснення, описаних в наступних схемах і прикладах. Якщо в схемах не вказано інакше, змінні мають те саме значення, як описано вище.

Якщо не вказано інакше, всі вихідні речовини одержують від комерційних постачальників і використовують без додаткового очищення. Якщо не описано інакше, всі температури виражають в °C і всі реакції здійснюють при кімнатній температурі. Сполуки очищали за допомогою або хроматографії на силікагелі, або препаративної ВЕРХ.

Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук Формули (I) згідно з нижчеописаними схемами і демонстраційними прикладами.

Загальні схеми синтезу

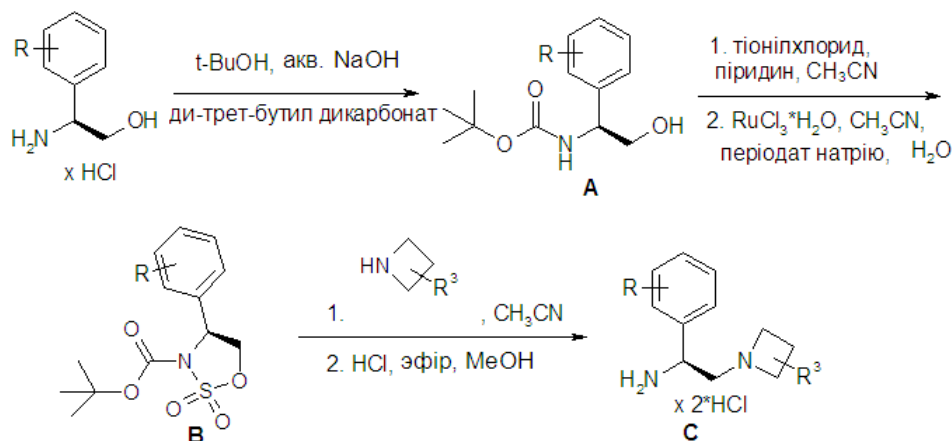


Схема 1. Гідрохлорид аміноспирту обробляли ди-трет-бутил дикарбонатом в присутності 2n. гідроксиду натрію і трет-бутанолу як розчинника з одержанням Вос-захищеного аміноспирту А. За циклізацією тионілхлоридом до одержання сульфоксидної проміжної сполуки здійснювали окиснення періодатом натрію в присутності каталізатора рутенію з одержанням циклічної проміжної сполуки В. Нуклеофільна атака В азетидиновим фрагментом і зняття захисту Вос in-situ за допомогою суміші соляна кислота/метанол давало бажану проміжну сполуку - дигідрохлорид аміну С.

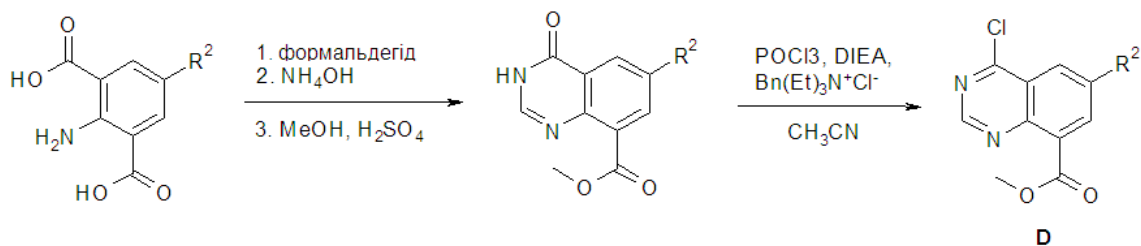


Схема 2. Заміщену 2-аміноізофталеву кислоту обробляли формальдегідом при 185 °С протягом 4 годин в посудині зі зворотним холодильником. Наступна обробка концентрованим гідроксидом амонію давала проміжну сполуку - хіназолінкарбонову кислоту. Естерифікація метанолом і сірчаною кислотою в умовах нагрівання зі зворотним холодильником давала складний метиловий ефір, який перетворювали в метиловий ефір 4-хлор-хіназолінкарбонової кислоти **D** при обробці оксихлоридом фосфору і DIEA в присутності каталізатора фазового переносу.

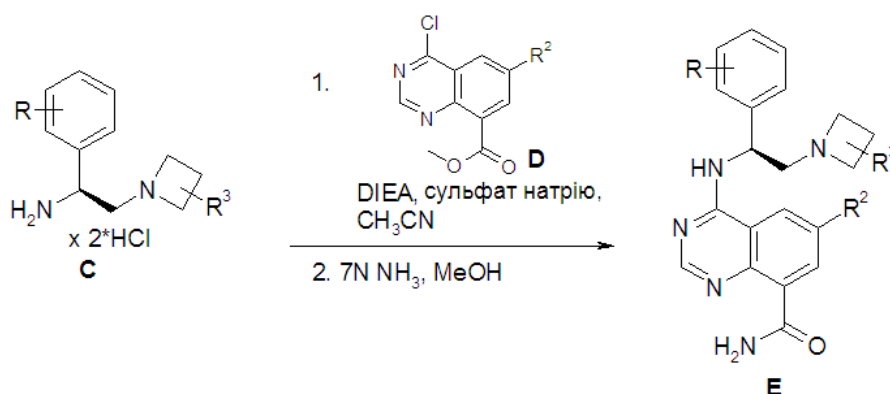
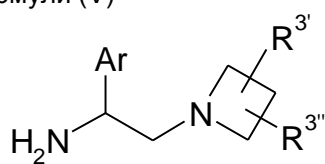
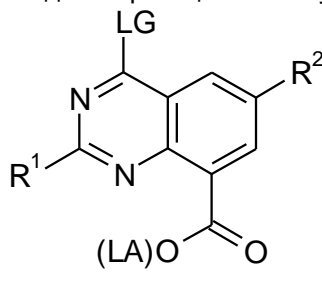


Схема 3. 4-Хлорхіназолінову похідну **D** вводили в реакцію з проміжною сполукою - дигідрохлоридом аміну **C** в присутності основи Хуніга з одержанням проміжної сполуки - складного хіназолінметилового ефіру. Амоніліз складноефірної групи 7н. розчином амоній/метанол давав карбоксамід **E**.

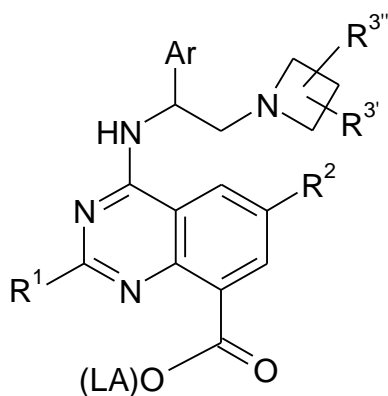
Відповідно, даний винахід також відноситься до способу одержання сполук Формули (I), де LG означає відхідну групу, і інші замісники мають значення, вказані для Формули (I), де сполуку Формули (V)



вводять в реакцію із сполукою Формули (IV)



з одержанням ефіру карбонової кислоти, представленого сполукою Формули (III),



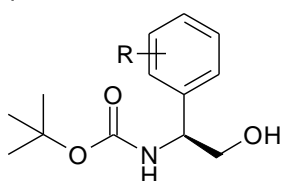
(III),

яку потім перетворюють в карбоксамід, представлений сполукою Формули (I).

Краще, LA являє собою метил, етил, ізопропіл або трет-бутил, найкраще метил.

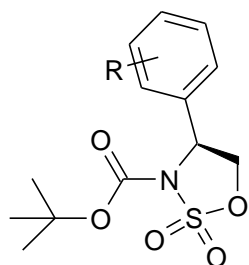
Придатними відхідними групами є, наприклад, Cl, Br, I, мезилат, тозилат, фенілсульфонат або трифторацетат. Краще LG являє собою Cl.

Докладний опис синтезу



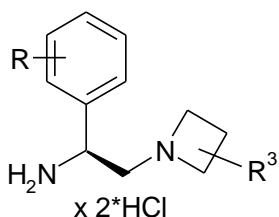
Вос-захищений аміноспирт (A)

Суміш гідрохлориду аміноспирту (192.22 ммоль) і ди-трет-бутил дикарбонату (262.63 ммоль, 1.37 екв.) суспендували в t-BuOH (250 мл, 6.25 об'ємів) і потім обробляли водним 2н. NaOH (120 мл, 240 ммоль). Вміст нагрівали до 75 °C (спостерігали миттєве спінення) протягом 4 год. Потім внутрішню температуру знижували до 50 °C, і вміст додавали до води (2 л) з енергійним перемішуванням. Через 15 хв, осаджувалась чиста, тверда речовина білого кольору (A), і вміст охолоджували до 5 °C, перед фільтруванням. Зібрану тверду речовину промивали водою (0.5 л) і сушили в вакуумі при 35 °C протягом 18 год (вихід 90-99%).



Циклічний сульфон (B)

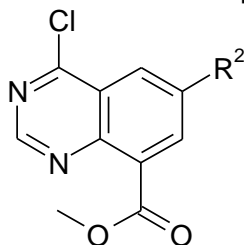
Розчин тіонілхлориду (184.42 ммоль, 2.5 екв.) в CH₃CN (25 мл) охолоджували до -40 °C, потім по краплях додавали A (73.60 ммоль) в CH₃CN (100 мл). Внутрішню температуру підтримували при -40 °C під час додавання. Потім додавали піридин (372.94 ммоль, 5 екв.), і густій суспензії дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури (протягом 2-3 год). Вміст ставав розчином жовтого кольору, який в кінці набував зеленого відтінку. В цей час, вміст концентрували до одержання залишку зеленого або жовтого кольору, який суспендували в EtOAc (200 мл) і фільтрували через набивку силікагелю (250 мл, урівноважена в EtOAc). Фільтрування продовжували доти, поки УФ-активна речовина більше не виявлялася. Одержаний в результаті фільтрат (~700 мл) концентрували, і знову концентрували із CH₃CN (2 x 50 мл) і сушили в вакуумі протягом 16 год для видалення залишкового піридину. Одержану в результаті тверду речовину жовтого кольору розчиняли в CH₃CN (170 мл), обробляли гідратом хлориду рутенію(III) (8.0 ммоль, 0.11 екв.), потім періодатом натрію (88.32 ммоль, 1.2 екв.), і H₂O (170 мл). Темний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. В цей час, вміст розводили EtOAc (300 мл) і H₂O (300 мл), і шари розділяли. Органічні сушили над сульфатом натрію, концентрували шляхом упарювання за допомогою роторного випарника і сушили в вакуумі протягом 16 год з одержанням B у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору (82-89%). Друге екстрагування не давало додатковий продукт.



Дигідрохлорид азетидинфенілетанамін (С)

Суспензію В (52.52 ммоль) в CH_3CN (100 мл) обробляли азетидином (65.67 ммоль, 1.25 екв.), і вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 30-60 хвилин. Осаджувався
 5 тверда речовина, яку фільтрували, промивали MeOH або ацетоном (100 мл) і сушили в вакуумі протягом 2 годин з одержанням Вос-захищеної проміжної сполуки - азетидинфенілетанаміну (60-77%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Суспензію Вос-захищеної азетидинової проміжної сполуки - фенілетанаміну (38.61 ммоль) в безводному MeOH (50 мл) обробляли 2.0 М HCl в діетиловому ефірі (200 ммоль, ~5 екв.), і вміст
 10 перемішували при кімнатній температурі. Відбувалося розчинення, з наступним осадженням твердої речовини. Через 3 год, тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали діетиловим ефіром (100 мл) і сушили в вакуумі протягом 2 годин з одержанням С у вигляді білої або не зовсім білої твердої речовини (69-75%).



15 4-хлорхіназолін-8-карбоксилат (D)

4-оксо-4Н-3,1-бензоксазин-8-карбонова кислота

Фрагмент 2-аміноізофталевої кислоти (50.0 г; 276.0 ммоль) і формальдегід (250.0 мл; 5.00 V) об'єднували і нагрівали до 140°C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і дистилювали в умовах високого вакууму на роторному випарнику. Залишковий
 20 формальдегід видаляли шляхом азеотропного переганання з толуолом. Залишок суспендували етиловим ефіром, фільтрували, і тверду речовину сушили в вакуумі з одержанням бажаної проміжної сполуки (50.3 г, вихід 89%).

4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-карбонова кислота

Похідну 4-оксо-4Н-3,1-бензоксазин-8-карбонової кислоти (51.5 г; 251.26 ммоль) розчиняли в
 25 NH_4OH (360.0 мл; 6.98 моль; 28% розчин). Додавали ацетат амонію (77.5 г; 1,005 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили MeOH (40 мл), потім нагрівали протягом 72 год при 80 °C в посудині для реакцій під тиском. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, потім охолоджували на льоду і фільтрували. Тверду речовину сушили в вакуумі з одержанням
 30 бажаного продукту (33.5 г, вихід 65%).

Метил 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-карбоксилат

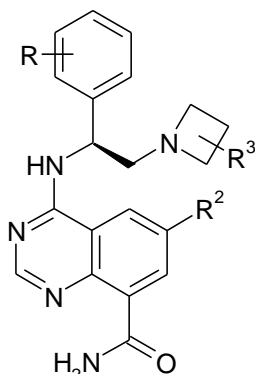
Похідну 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-карбонової кислоти (28.2 г; 138.11 ммоль) розчиняли в сухому MeOH (1000 мл). По краплях додавали сірчану кислоту (29.4 мл; 552.44 ммоль) до реакційної суміші під аргоном. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом
 35 ночі, охолоджували до кімнатної температури, і потім концентрували. Тверду речовину фільтрували і сушили в вакуумі з одержанням бажаної проміжної сполуки у вигляді сульфатної солі.

Сульфатну сіль (40.6 г, 128.36 ммоль) обробляли K_2CO_3 (8.87 г, 64.18 ммоль) в H_2O (100 мл). При розчиненні утворювався не зовсім білий осад. Додатково додавали H_2O (100 мл), і
 40 значення рН встановлювали на між 6 і 7. Не зовсім білу тверду речовину фільтрували, промивали H_2O (150 мл), і сушили в вакуумі з одержанням бажаної проміжної сполуки (17.90 г, вихід 64%). Водний шар екстрагували EtOAc (250 мл) з одержанням ще 1.10 г (вихід 4%).

Метил 4-хлор-2-метилхіназолін-8-карбоксилат

Суспензію метил 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-8-карбоксилату (48.97 ммоль) і хлориду
 45 бензилтриетиламонію (195.99 ммоль) в сухому CH_3CN (25 мл) обробляли DIEA (9 мл, 6.68 г, 51.68 ммоль) і перемішували поки POCl_3 (40 мл, 65.80 г, 429.14 ммоль) повільно додавали в колбу. Вміст нагрівали до 90 °C протягом 30 хв, охолоджували до ~50 °C, і повільно виливали в

водний 2н. NaOH (400 мл, 1600 ммоль) і воду (400 мл), яка охолоджувалась в бані ацетон/сухий лід (лід, утворений в колбі). Осаджену не зовсім білу тверду речовину фільтрували, промивали 10% водним K₂CO₃ (100 мл), і одержаний в результаті осад на фільтрі сушили в вакуумі при 35 °C протягом 19 год, з одержанням D у вигляді не зовсім білої твердої речовини (8.10 г, 36.38 ммоль, 74%).



Хіназолін-карбоксамід-азетидин (E)

Суспензію C (17.63 ммоль) і сульфату натрію (52.89 ммоль, 3 екв.) в CH₃CN (10V) обробляли DIEA (105.77 ммоль, 6 екв.), і вміст перемішували протягом 10 хвилин, перед додаванням D (17.63 ммоль, 1 екв.). Перемішування продовжували протягом 2-3 годин при 45-60 °C, і в колбу додавали MeOH (20 мл) для гасіння реакції. Вміст концентрували досуха, і знову концентрували із MeOH (3 x 100 мл). Одержаний в результаті осад розчиняли в MeOH (20 мл) і переміщали в посудину високого тиску. Вміст посудини високого тиску концентрували досуха, перед додаванням 7н. NH₃ в MeOH (100 мл). Потім вміст нагрівали до 60 °C, і перемішування продовжували протягом 18 годин. В цей час, вміст концентрували до одержання залишку, який суспендували в EtOAc. Органічні шари промивали водою. Водний шар неодноразово екстрагували EtOAc доти, поки вся сполука не опинялася в органічному шарі. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували. Одержаний в результаті залишок додатково очищали за допомогою осадження із MeOH або сумішей MeOH/ацетон (30-50%).

Аналітичні методики

Аналітичну РХ/МС здійснювали, використовуючи три наступних методи:

Метод А: Колонку Discovery C¹⁸, 5 мкм, 3 x 30 мм, використовували при швидкості потоку 400 мкл/хв, пробовідбірна петля 5 мкл, рухома фаза: (А) вода з 0.1% мурашиної кислоти, рухома фаза, (В) метанол з 0.1% мурашиної кислоти; час утримання наведено в хвилинах. Деталі методу: (I) працювали з використанням насосу G1311A (Agilent) для чотирьохкомпонентних сумішей з УФ/ВІД. Детектором на діодній матриці G1315B (Agilent) і МС-детектором Finnigan LCQ Duo в ESI + режим з УФ-детектуванням при 254 і 280 нм з градієнтом 15-95% (В) за 3.2 хв лінійний градієнт (II) утримували протягом 1.4 хв при 95% (В) (III) зменшували від 95-15% (В) за 0.1 хв лінійний градієнт (IV) утримували протягом 2.3 хв при 15% (В).

Метод В: Колонку Waters Symmetry C¹⁸, 3.5 мкм, 4.6 x 75 мм, використовували при швидкості потоку 1 мл/хв, пробовідбірна петля 10 мкл, рухома фаза: (А) є вода з 0.05% ТФУ, рухома фаза: (В) є ACN з 0.05% ТФУ; час утримання наведено в хвилинах. Деталі методу: (I) працювали з використанням подвійного насосу G1312A (Agilent) з УФ/ВІД. Детектором на діодній матриці G1315B (Agilent) і МС-детектором Agilent G1956B (SL) в ESI + режим з УФ-детектуванням при 254 і 280 нм з градієнтом 20-85% (В) за 10 хв лінійний градієнт (II) утримували протягом 1 хв при 85% (В) (III) зменшували від 20-85% (В) за 0.2 хв лінійний градієнт (IV) утримували протягом 3.8 хв при 20% (В).

Метод С: Градієнт: 4.2 хв/ потік: 2 мл/хв 99:01 - 0:100 вода + 0.1%(об.) ТФУ; Ацетонітрил + 0.1%(об.) ТФУ; 0.0 - 0.2 хв: 99:01; 0.2 - 3.8 хв: 99:01 → 0:100; 3.8 - 4.2 хв: 0:100; Колонка: Chromolith Performance RP18e; довжиною 100 мм, діаметром 3 мм; довжина хвилі: 220 нм.

Аналітична хіральна ВЕРХ

Аналітичну хіральну ВЕРХ здійснювали з використанням колонки ChiralPak AD-H (250 X 4.6 мм) компанії Daicel Chemical Industries, Ltd. на системі Agilent 1100 Series. Для методу використовували інжекцію 5.0 мкл, зі швидкістю потоку 1 мл/хв 100% метанолу протягом 15 хв при 25 °C, і УФ-детектування при 254 і 280 нм.

Препаративна ВЕРХ

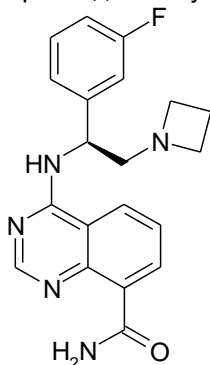
Препаративну ВЕРХ здійснювали з використанням колонки Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 мкм (30 X 250 мм) або колонки Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 мкм (30 X 250 мм). Колонки

використовували при швидкості потоку 60 мл/хв на системі Waters Prep LC 4000, оснащений пробовідбірною петлею (10 мл) і УФ/ВІД-детектором ISCO UA-6. Рухому фазу виймали з двох резервуарів з розчинниками, що містили (А) воду і (В) ацетонітрил кваліфікації "для ВЕРХ". Для типової препаративної роботи використовували лінійний градієнт (наприклад, 0-60 % розчинник В протягом 60 хв).

Приклади

Демонстраційні приклади, представлені нижче, призначені для ілюстрації окремих варіантів здійснення винаходу, і не призначені жодним чином обмежувати обсяг опису або формули винаходу.

Приклади сполук згідно з Формулою (I)



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (1)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 5.6

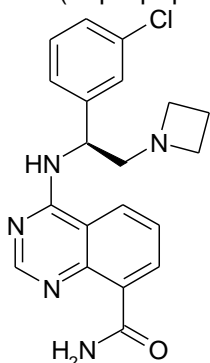
pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 70

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 22

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 45

співвідношення Aurora B / інгібітор p70S6K: 28

Приклад 1 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [366 (M+1)]



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (2)

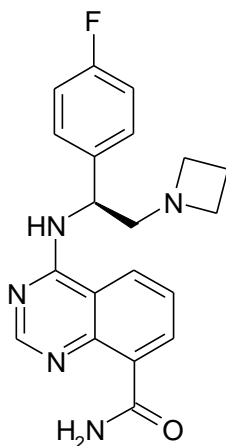
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.1

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 16

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 10

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 47

Сполуку Прикладу 2 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-хлор-феніл)-етанолу. РХ-МС [381.9 (M+1)]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.95 (1H), 3.15 (4H), 5.43 (1H), 7.30 (2H), 7.50 (1H), 7.68 (1H), 7.79 (1H), 7.98 (1H), 8.53 (1H), 8.54 (2H), 8.58 (1H), 10.30 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (3)

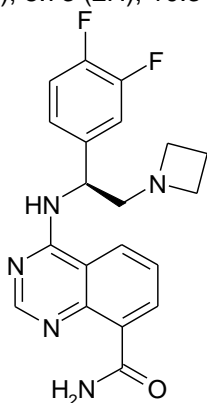
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 7.8

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 103

5 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 23

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 41

Сполуку Прикладу 3 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [366.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.92 (2H), 2.71 (1H), 2.99 (1H), 3.14 (4H), 5.44 (1H), 7.14 (2H), 7.49 (2H), 7.67 (1H), 7.83 (1H), 8.53 (1H), 8.57 (1H), 8.73 (2H), 10.34 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4-дифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (4)

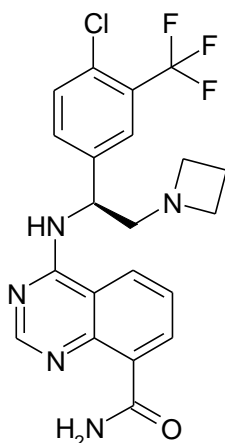
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.2

15 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 74

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 4.1

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 56

Сполуку Прикладу 4 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3,4-ди-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.92 (2H), 2.75 (1H), 2.93 (1H), 3.15 (4H), 5.43 (1H), 7.34 (2H), 7.53 (1H), 7.68 (1H), 7.81 (1H), 8.58 (4H), 10.30 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (5)

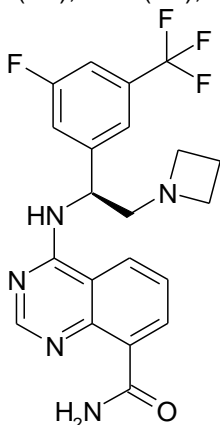
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.9

5 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 11

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 1.4

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 100

Сполуку Прикладу 5 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етанолу. РХ-МС [450.10 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.92 (2H), 2.74 (1H), 2.94 (1H), 3.15 (4H), 5.45 (1H), 7.67 (2H), 7.76 (1H), 7.78 (1H), 7.79 (1H), 8.54 (3H), 8.75 (1H), 10.27 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (6)

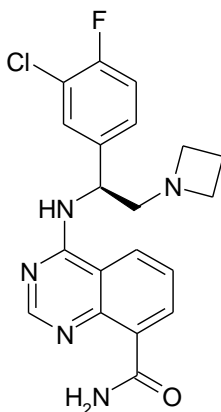
15 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.3

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 98

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 9.1

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 270

Сполуку Прикладу 6 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-етанолу. РХ-МС [434.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.92 (2H), 2.73 (1H), 2.93 (1H), 3.19 (4H), 5.51 (1H), 7.51 (1H), 7.70 (2H), 7.82 (1H), 8.54 (3H), 8.73 (1H), 10.27 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (7)

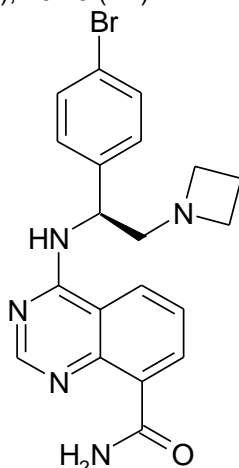
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.3

5 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 1.3

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 12

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 58

10 Сполуку Прикладу 7 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-хлор-4-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [400.10 (M+1)]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.91 (2H), 2.72 (1H), 2.94 (1H), 3.16 (4H), 5.41 (1H), 7.38 (1H), 7.47 (1H), 7.68 (2H), 7.81 (1H), 8.58 (4H), 10.29 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-бромфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (8)

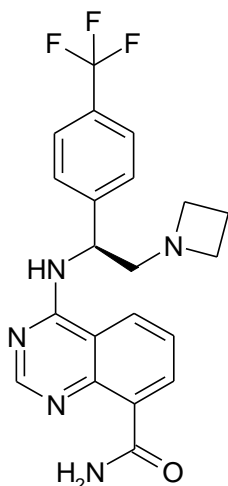
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.6

15 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 39

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 48

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 65

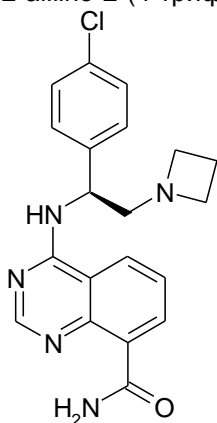
Сполуку Прикладу 8 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-бром-феніл)-етанолу. РХ-МС [427.10 (M+1)].



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (9)

5 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.8
pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 10.0
Akt1 IC₅₀ [нМ]: 17
Aurora B IC₅₀ [нМ]: 260

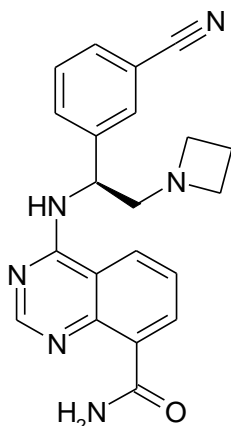
Сполуку Прикладу 9 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-трифторметил-феніл)-етанолу. РХ-МС [416.15 (M+1)].



10 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (10)

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

Сполуку Прикладу 10 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-хлор-феніл)-етанолу. РХ-МС [382.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.91 (2H), 2.71 (1H), 2.96 (1H), 3.15 (4H), 5.40 (1H), 7.36 (2H), 7.46 (2H), 7.67 (1H), 7.79 (1H), 8.51 (1H), 8.57 (1H), 8.62 (2H), 10.30 (1H).



Амід 4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(3-ціанофеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (11)

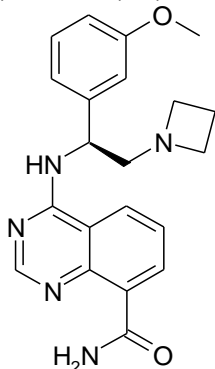
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3.3

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 382

5 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 270

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 690

Сполуку Прикладу 11 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з 3-((S)-1-аміно-2-гідроксі-етил)-бензонітрилу. РХ-МС [373.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.9200 (2H), 2.7371 (1H), 2.9724 (1H), 3.1720 (4H), 5.4625 (1H), 7.5225 (1H), 7.7136 (2H), 7.7961 (2H), 7.9454 (1H), 8.5327 (1H), 8.5828 (1H), 8.6154 (1H), 8.7316 (1H), 10.2982 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (12)

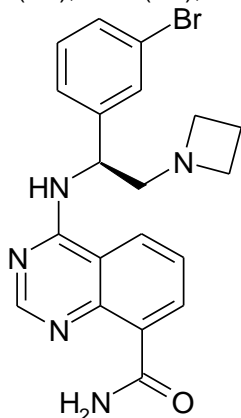
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4.4

15 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 204

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 250

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 67

Сполуку Прикладу 12 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-метокси-феніл)-етанолу. РХ-МС [373.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.98 (1H), 3.16 (4H), 3.72 (3H), 5.44 (1H), 6.81 (1H), 7.03 (2H), 7.23 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 8.52 (2H), 8.67 (2H), 10.34 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-бромфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (13)

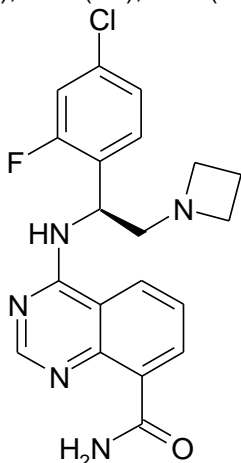
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.3

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 25.0

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 5

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 17

- 5 Сполуку Прикладу 13 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-бром-феніл)-етанолу. РХ-МС [427.10 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.97 (1H), 3.15 (4H), 5.41 (1H), 7.25 (1H), 7.45 (2H), 7.67 (2H), 7.84 (1H), 8.53 (1H), 8.54 (1H), 8.61 (1H), 8.63 (1H), 10.31 (1H).



- 10 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2-фтор-4-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (14)

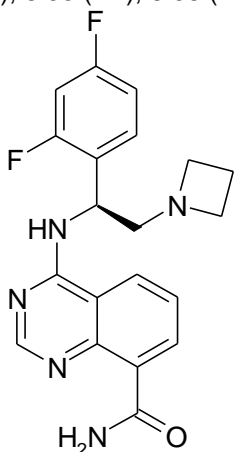
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.1

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 86.0

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 25

- 15 Aurora B IC₅₀ [нМ]: 69

Сполуку Прикладу 14 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-хлор-2-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [400.10 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.93 (2H), 2.71 (1H), 2.99 (1H), 3.15 (4H), 5.62 (1H), 7.23 (1H), 7.39 (1H), 7.54 (1H), 7.68 (1H), 7.82 (1H), 8.53 (1H), 8.58 (1H), 8.69 (2H), 10.27 (1H).



- 20 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,4-дифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (15)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 6

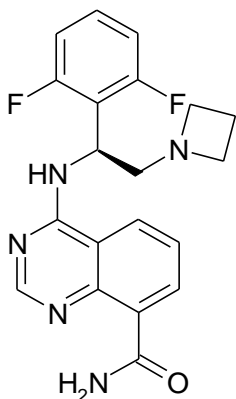
pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 144

- 25 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 84

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 200

Сполуку Прикладу 15 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(2,4-ди-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.99 (1H), 3.17 (4H), 5.66 (1H), 7.04 (1H), 7.21 (1H), 7.56 (1H), 7.69 (1H), 7.84 (1H), 8.53 (1H), 8.53 (1H), 8.63 (2H), 10.29 (1H).

- 30



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,6-дифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (16)

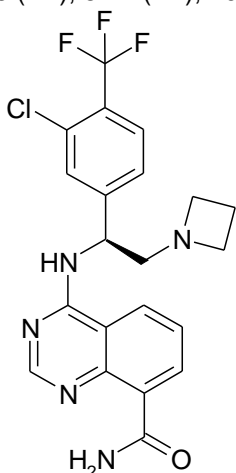
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 5.4

5 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 183

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 91

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 170

10 Сполуку Прикладу 16 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(2,6-ди-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.92 (2H), 2.69 (1H), 2.99 (1H), 3.17 (4H), 5.65 (1H), 7.01 (2H), 7.31 (1H), 7.66 (1H), 7.83 (1H), 8.53 (1H), 8.56 (1H), 8.71 (2H), 10.27 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (17)

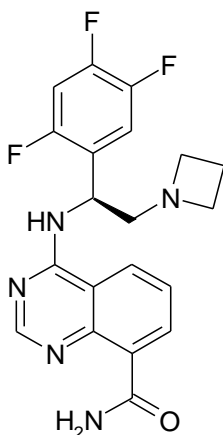
15 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.3

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 8

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 3.7

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 130

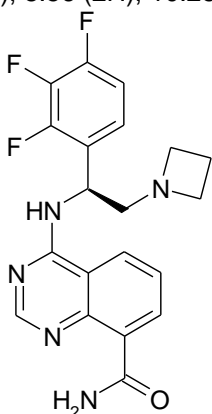
20 Сполуку Прикладу 17 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-хлор-4-трифторметил-феніл)-етанолу. РХ-МС [450.10 (M+1)].



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,4,5-трифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (18)

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

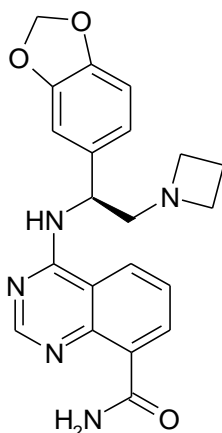
10 Сполуку Прикладу 18 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(2,4,5-три-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.93 (2H), 2.72 (1H), 2.96 (1H), 3.17 (4H), 5.66 (1H), 7.55 (1H), 7.69 (1H), 7.70 (1H), 7.85 (1H), 8.55 (1H), 8.56 (2H), 10.28 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,3,4-трифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (19)

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

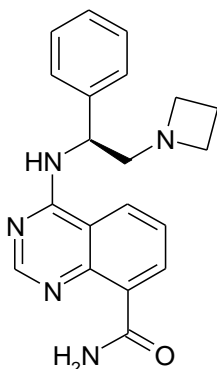
20 Сполуку Прикладу 19 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(2,3,4-три-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [384.20 (M+1)]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, м.ч.) 1.91 (2H), 2.75 (1H), 2.99 (1H), 3.16 (4H), 5.66 (1H), 7.26 (1H), 7.37 (1H), 7.77 (1H), 7.84 (1H), 8.55 (2H), 8.71 (1H), 8.79 (1H), 10.26 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(1-бензо[1,3]діоксол)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (20)

5 IC_{50} p70S6K [нМ]: 1.7
pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 68
Akt1 IC_{50} [нМ]: 120
Aurora B IC_{50} [нМ]: 300

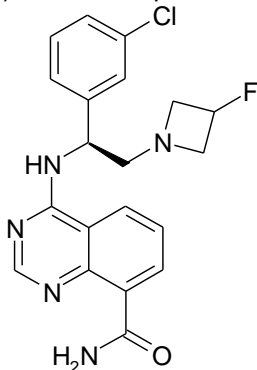
10 Сполуку Прикладу 20 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-бензо[1,3]діоксол-5-іл-етанолу. РХ-МС [392.20 (M+1)]. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , м.ч.) 1.92 (2H), 2.68 (1H), 2.97 (1H), 3.13 (4H), 5.38 (1H), 5.95 (2H), 6.84 (1H), 6.90 (1H), 7.06 (1H), 7.66 (1H), 7.84 (1H), 8.54 (m, 4H), 10.35 (1H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-феніл-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (21)

15 IC_{50} p70S6K [нМ]: 11
pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 3100

Сполуку Прикладу 21 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-феніл-етанолу. РХ-МС [348.20 (M+1)].

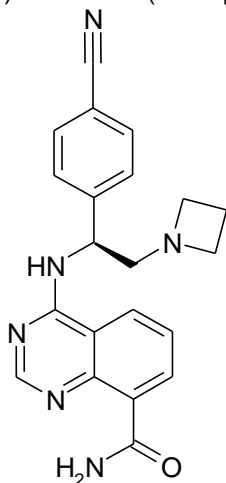


20 Амід 4-[(S)-2-(3-фтор-азетидин-1-іл)-1-(3-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (22)

IC_{50} p70S6K [нМ]: 2.4
pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 324
Akt1 IC_{50} [нМ]: 72

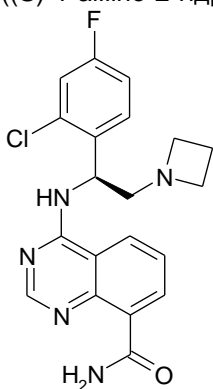
Сполуку Прикладу 22 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи

з (S)-2-аміно-2-(3-хлор-феніл)-етанолу і 3-F-азетидину. PX-MC [399.9 (M+1)].



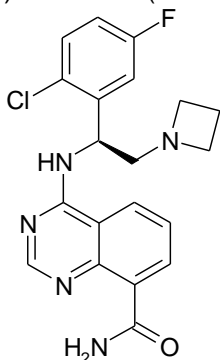
Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ціано-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (23)
 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.3
 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 29
 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 11
 Aurora B IC₅₀ [нМ]: 150

Сполуку Прикладу 23 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з 4-((S)-1-аміно-2-гідроксі-етил)-бензонітрилу. PX-MC [373.20 (M+1)].



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2-хлор-4-фтор-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (24)
 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 8.7
 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 1030
 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 77
 Aurora B IC₅₀ [нМ]: 107

Сполуку Прикладу 24 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(2-хлор-4-фтор-феніл)-етанолу. PX-MC [400.10 (M+1)].

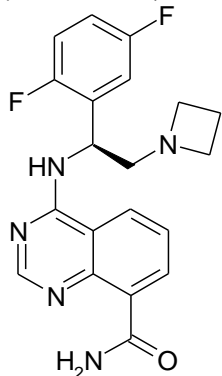


Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2-хлор-5-фтор-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (25)
 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3.1
 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 486.0

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 370

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 259

Сполуку Прикладу 25 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(2-хлор-5-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [400.10 (M+1)].



5

Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,5-ди-фтор-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (26)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 5.3

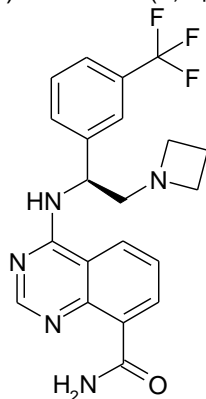
pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 359

10

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 98

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 230

Сполуку Прикладу 26 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(2,5-ди-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [384.10 (M+1)].



15

Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (27)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.4

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 56.0

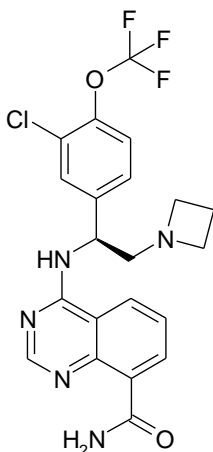
Akt1 IC₅₀ [нМ]: 5.6

20

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 180

Сполуку Прикладу 27 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-трифтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [416.10 (M+1)]. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.69 (dd, J = 7.5, 1.4, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.3, 1.4, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.52 (d, J = 37.9, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H).

25



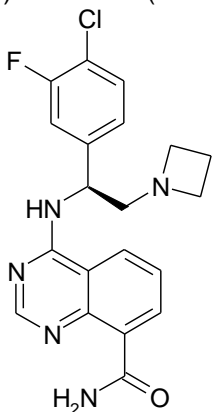
Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-трифторметокси-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (28)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.4

5 рS6 MDA-MB-468 [нМ]: 61.0

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 690

Сполуку Прикладу 28 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-хлор-4-трифторметокси-феніл)-етанолу. РХ-МС [466.10 (M+1)].



10 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-фтор-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (29)

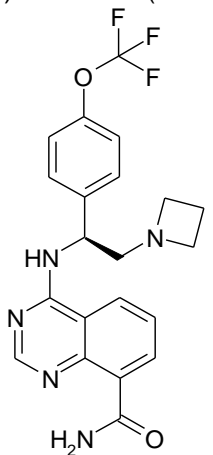
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.6

рS6 MDA-MB-468 [нМ]: 19.0

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 7.7

15 Aurora B IC₅₀ [нМ]: 75

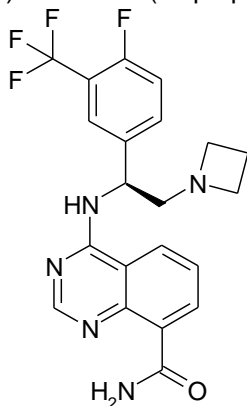
Сполуку Прикладу 29 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-хлор-4-фтор-феніл)-етанолу. РХ-МС [466.10 (M+1)].



20 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-трифторметокси-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (30)

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

- 5 Сполуку Прикладу 30 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-трифторметокси-феніл)-етанолу. РХ-МС [432.10 (M+1)].

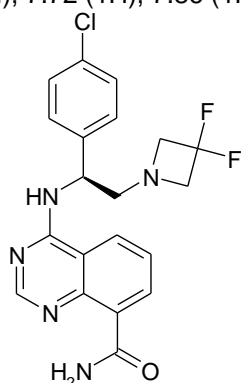


Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (31)

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

- 15 Сполуку Прикладу 31 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етанолу. РХ-МС [434.20 (M+1)].

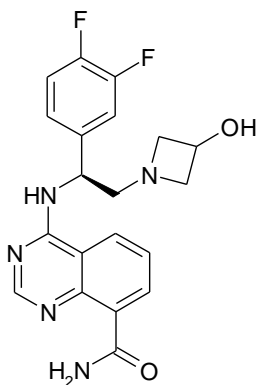
¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.ч.) 2.33 (2H), 3.78 (2H), 4.02 (3H), 4.42 (1H), 5.93 (1H), 7.54 (1H), 7.56 (1H), 7.72 (1H), 7.86 (1H), 8.57 (3H), 9.07 (1H), 10.14 (2H).



20 Амід 4-[(S)-1-(4-хлор-феніл)-2-(3,3-дифтор-азетидин-1-іл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (32)

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

- 25 Сполуку Прикладу 32 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-хлор-феніл)-етанолу і 3,3'-ди-фторазетидину. РХ-МС [418.10 (M+1)]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.ч.) 3.10-3.50 (6H), 5.50 (1H), 7.40 (2H), 7.7 (1H), 7.80 (1H), 8.75 (5H), 10.20 (1H).

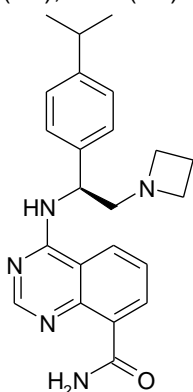


Амід 4-[(S)-1-(3,4-дифтор-феніл)-2-(3-гідроксі-азетидин-1-іл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (33)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4.6

5 Аuroга В IC₅₀ [нМ]: 210

Сполуку Прикладу 33 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3,4-ди-фтор-феніл)-етанолу і 3-гідроксіазетидину. РХ-МС [400.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (MeOH-d₄, м.ч.) 2.90 (3H), 3.18 (1H), 3.60 (2H), 4.30 (1H), 5.50 (1H), 7.20 (2H), 7.35 (1H), 7.65 (1H), 8.5 (2H), 8.65 (1H).

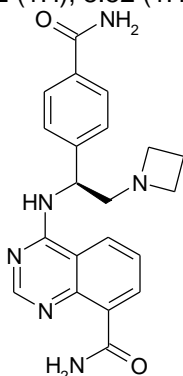


10 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ізопропілфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (34)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 0.8

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 63

15 Сполуку Прикладу 34 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-ізопропіл-феніл)-етанолу. РХ-МС [390.20 (M+1)]. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆, м.ч.) 1.16 (6H), 1.90 (2H), 2.69 (1H), 2.81 (1H), 2.86 (1H), 3.14 (4H), 5.42 (1H), 7.18 (2H), 7.35 (2H), 7.66 (1H), 7.82 (1H), 8.52 (1H), 8.56 (1H), 8.67 (2H), 10.35 (1H).

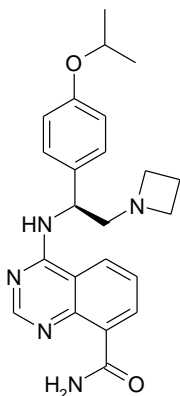


20 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-карбамоїлфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (35)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 8.6

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 577

25 Сполуку Прикладу 35 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-карбамоїлфеніл)-етанолу. РХ-МС [391.20 (M+1)].

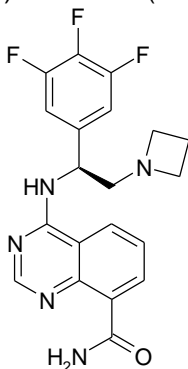


Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ізопропоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (36)

IC₅₀ p70S6K [нМ]: 400

5 pS6 MDA-MB-468 [мкМ]: >10

Сполуку Прикладу 36 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-ізопропокси-феніл)-етанолу. РХ-МС [406.20 (M+1)].



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4,5-трифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (37)

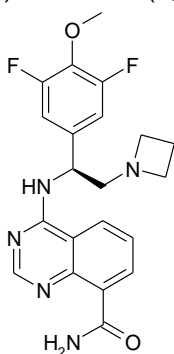
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2.8

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 130

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 25

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 200

15 Сполуку Прикладу 37 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3,4,5-трифторфеніл)-етанолу. РХ-МС [402.20 (M+1)].



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (38)

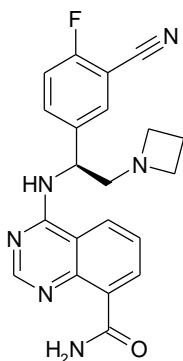
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.8

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 113

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 140

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 280

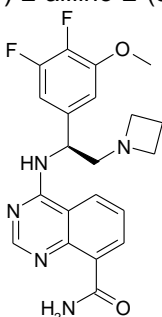
20 Сполуку Прикладу 38 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-етанолу. РХ-МС [414.20 (M+1)].



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-ціано-4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (39)

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

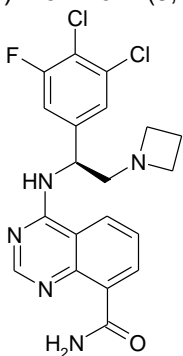
Сполуку Прикладу 39 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-ціано-4-фторфеніл)-етанолу. РХ-МС [391.20 (M+1)].



10 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (40)

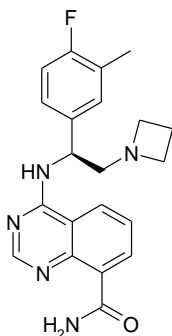
15 IC_{50} p70S6K [нМ]: 130
 pS6 MDA-MB-468 [мкМ]: >10
 Akt1 IC_{50} [мкМ]: >1
 Aurora B IC_{50} [мкМ]: >1

Сполуку Прикладу 40 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)-етанолу. РХ-МС [414.25 (M+1)].



20 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фтор-4,5-дихлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (41)

Сполуку Прикладу 41 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-фтор-4,5-дихлорфеніл)-етанолу. РХ-МС [434.20 (M+1)].



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-метил-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (42)

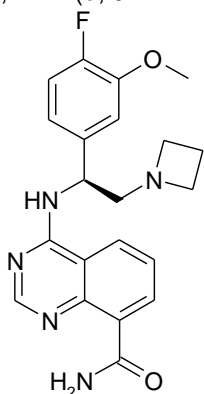
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.6

5 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 32

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 23

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 120

10 Сполуку Прикладу 42 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-метилфеніл)етанолу. РХ-МС [380.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.33 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 8.65 (dd, J = 11.3, 4.4 Гц, 2H), 8.59 (dd, J = 7.5, 1.3 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 13.8, 8.8 Гц, 1H), 3.15 (t, J = 6.9 Гц, 4H), 2.99 (dd, J = 11.8, 9.3 Гц, 1H), 2.71 (dd, J = 11.9, 5.4 Гц, 1H), 2.22 (d, J = 1.2 Гц, 3H), 1.92 (p, J = 6.9 Гц, 2H).



15 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-метокси-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (43)

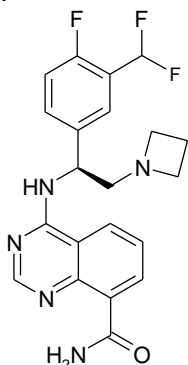
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 484

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 21

20 Aurora B IC₅₀ [нМ]: 69

25 Сполуку Прикладу 43 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-метоксифеніл)етанолу. РХ-МС [396.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.32 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.70-8.50 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.12 (dd, J = 11.3, 8.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 5.45 (dd, J = 13.9, 8.5 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.9 Гц, 4H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 11.9, 5.2 Гц, 1H), 1.91 (p, J = 6.9 Гц, 2H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-дифторметил-4-фтор-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (44)

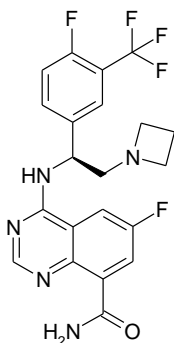
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.7

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 41

5 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 7.3

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 75

Сполуку Прикладу 44 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(3-(дифторметил)-4-фторфеніл)етанолю. РХ-МС [416.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.28 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.70 - 8.49 (m, 2H), 7.89 - 7.64 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 11.1, 7.7 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.60 - 2.72 (m, 9H), 1.97 (s, 2H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-6-фтор-хіназолін-8-карбонової кислоти (45)

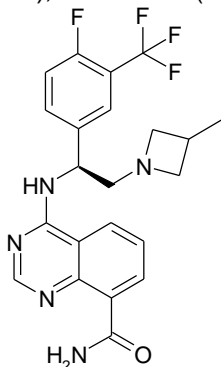
15 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1.5

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 33

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 5.9

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 290

20 Сполуку Прикладу 45 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)етанолю і використовуючи 6-фтор-похідну сполуки D. РХ-МС [452.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.24 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 9.6, 2.9 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 1H), 5.46 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.17 (dd, J = 14.9, 7.1 Гц, 4H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 11.7, 5.9 Гц, 1H), 1.92 (p, J = 6.9 Гц, 2H).



25 Амід 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-(3-метил-азетидин-1-іл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (46)

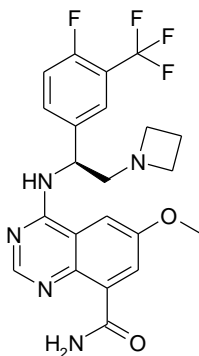
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 4.9

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 427

30 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 7.5

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 390

35 Сполуку Прикладу 46 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)етанолю і використовуючи 3-метилазетидин. РХ-МС [448.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.26 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.61 (dd, J = 15.9, 7.8 Гц, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 5.49 (dd, J = 14.1, 8.0 Гц, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.39 (tt, J = 16.8, 8.5 Гц, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Гц, 3H).



Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-6-метокси-хіназолін-8-карбонової кислоти (47)

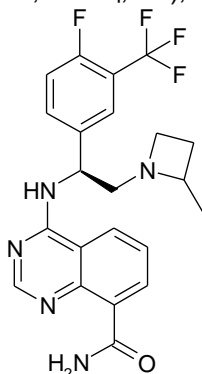
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 2,2

5 pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 27

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 1.5

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 200

10 Сполуку Прикладу 47 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)етанолу і використовуючи 6-метокси-похідну сполуки D. РХ-МС [464.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.34 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 14.4, 8.0 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (dq, J = 17.2, 6.8 Гц, 5H), 3.02 (dd, J = 11.9, 8.8 Гц, 1H), 2.84 (dd, J = 11.9, 6.1 Гц, 1H), 1.94 (p, J = 6.9 Гц, 2H).



15 Амід 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-2-(2-метил-азетидин-1-іл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (48)

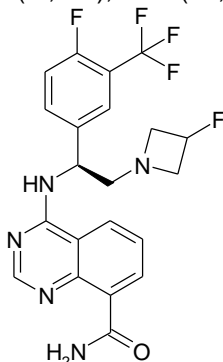
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 391

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 11

20 Aurora B IC₅₀ [нМ]: 120

25 Сполуку Прикладу 48 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)етанолу і використовуючи 2-метилазетидин. РХ-МС [448.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.26 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 29.4, 7.8 Гц, 1H), 8.60 (ddd, J = 8.7, 7.9, 1.7 Гц, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 1H), 5.52 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 3.03 - 2.61 (m, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 15.8, 8.6 Гц, 1H), 1.07 (dd, J = 47.8, 6.0 Гц, 3H).



Амід 4-[(S)-2-(3-фтор-азетидин-1-іл)-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (49)

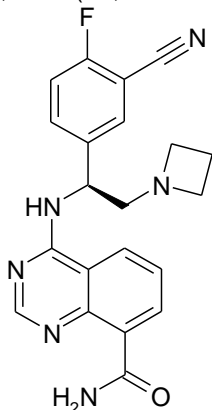
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 5

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 116

5 Akt1 IC₅₀ [нМ]: 16

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 540

Сполуку Прикладу 49 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)етанолу і використовуючи 3-фторазетидин. РХ-МС [452.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.26 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.68 - 8.50 (m, 3H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 5.2 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 5.54 (dd, J = 14.0, 8.5 Гц, 1H), 5.24 - 4.99 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 24.2, 15.2, 6.9 Гц, 2H), 3.25 (dd, J = 8.6, 4.4 Гц, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 11.9, 9.2 Гц, 1H), 2.90 (dd, J = 11.9, 5.7 Гц, 1H).



15 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-ціано-4-фтор-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (50)

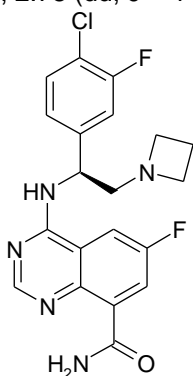
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 3.3

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 246

Akt1 IC₅₀ [нМ]: 83

20 Aurora B IC₅₀ [нМ]: 650

Сполуку Прикладу 50 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-5-(1-аміно-2-гідроксіетил)-2-фторбензонітрилу. РХ-МС [391.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10.27 (d, J = 3.7 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 2H), 8.53 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 8.02 (dd, J = 6.2, 2.2 Гц, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.48 (td, J = 9.0, 2.9 Гц, 1H), 5.51 - 5.35 (m, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 4H), 2.95 (dt, J = 16.3, 8.1 Гц, 1H), 2.78 (dd, J = 11.9, 6.2 Гц, 1H), 1.92 (p, J = 7.0 Гц, 2H).



30 Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-фтор-феніл)-етиламіно]-6-фтор-хіназолін-8-карбонової кислоти (51)

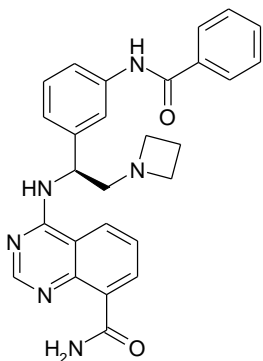
IC₅₀ p70S6K [нМ]: 1

pS6 MDA-MB-468 [нМ]: 64

Aurora B IC₅₀ [нМ]: 54

35 Сполуку Прикладу 51 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-фторфеніл)етанолу і використовуючи 6-фтор-похідну сполуки D. РХ-МС [418.2 (M+1)]. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 9.4, 2.8 Гц, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.8 Гц, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 10.2, 1.9 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Гц, 1H),

5.63 (dd, J = 9.4, 4.4 Гц, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H).

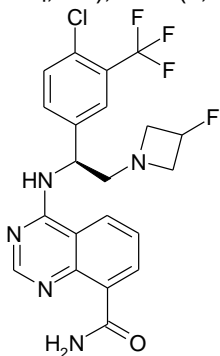


Амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-бензоіламіно-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (52)

5 IC₅₀ p70S6K [нМ]: 440

Auroга В IC₅₀ [мкМ]: >10

Сполуку Прикладу 52 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-N-(4-(1-аміно-2-гідроксіетил)феніл)бензаміду. РХ-МС [467.2 (M+1)]. ¹Н ЯМР (500 МГц, cd₃od) δ 8.68 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.55 (d, J = 48.2 Гц, 3H), 2.35 (s, 3H).



Амід 4-[(S)-2-(3-фтор-азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти (53)

15 Сполуку Прикладу 53 одержували, дотримуючись загальної методики синтезу А-Е, виходячи з (S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етанолу і використовуючи 3-фторазетидин. РХ-МС [468.2 (M+1)].

Біологічна активність

Дослідження ферменту P70S6K

20 Сполуки-інгібітори P70S6K розводили і поміщали в 96-лункові планшети. Потім до планшети зі сполуками додавали реакційну суміш, що містить наступні компоненти, для ініціювання ферментативної реакції; P70S6K (3 нМ, T412E мутантна, Millipore) змішували з 24 мкМ АТФ в буфері для дослідження, що містить 100 мМ Hepes (pH 7,5), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,015% Brij і 1 мкМ субстратного пептиду FITC-ANA-AKRRRLSSLRA-OH (що має походження із послідовності рибосомного білка S6, FITC = флуоресцеїн ізотіоціанат, ANA = 6-аміногексаноева кислота). Реакційну суміш інкубували протягом 90 хв при 25° С, потім додавали 10 мМ EDTA для припинення реакції. Пропорцію субстрату і продукту (фосфорильованого) пептиду аналізували на Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, використовуючи тиск - 1,4 фунтів/кв. дюйм, і вхідна і вихідна напруги - 3000 і - 700 відповідно. Піки продукту розділяли перед піками субстрату на одержаних хроматограмах.

Для оцінки інгібуючого потенціалу сполук, визначали IC₅₀-значення, як показано в розділі Хімічного Синтезу вище.

Аналіз клітинної активності

35 Клітини MDA-MB-468 вирощували в модифікованому за способом Дульбеко середовищі Ігла (DMEM), що містить глутамін, доповнений 10% фетальною бичачою сировоткою (FBS) і 1X антибіотиками. Клітини підтримували з поділом 1:3 два рази на тиждень.

Для аналізу, клітини поміщали в планшети за вечір до аналізу при щільності 4000 клітини на лунку в чорні покриті полі-D-лізином 384-лункові планшети. Клітини інкубували протягом ночі (16

- 20 годин) в ростовому середовищі. Сполуки в підходящій концентрації додавали в лунки і інкубували протягом 2 год. Контролі включали: i) ізотип, що не є первинним, ii) ізотип кролика, iii) тільки йодид пропідію (червоний) і iv) тільки анти-фосфо-S6 антитіло (тільки зелене). Потім клітини фіксували в 4% параформальдегіді протягом 15 - 20 хвилин при кімнатній температурі, потім промивали 3 x 80 мкл PBS.

Додавали 50 мкл 10% нормальної сировотки козла (NGS) з 0.2% TritonX 100 в PBS і інкубували протягом 30 - 60 хвилин при кімнатній температурі. Анти-фосфо-S6 антитіло розводили 1:800 2% NGS в 0.2% TritonX-100 і 30 мкл додавали в підходящі лунки. Лунки інкубували протягом ночі при 4 °C.

Потім лунки промивали 3 x 80 мкл PBS. Вторинне зелене флуоресцентно-мічене антитіло (Alexa Fluor® 488 F(ab')₂ фрагмент козячого антикролячого IgG (H+L)), розводили 1:1500 в 2% NGS за допомогою 0.2% TritonX-100, і 30 мкл додавали в підходящі лунки, які потім інкубували в темряві при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Потім їх промивали 4 x 80 мкл PBS. Йодид пропідію (1.5 мМ вихідний розчин) розводили 1:1000 в PBS, і 50 мкл додавали в підходящі лунки і інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Йодид пропідію не промивали. Планшети зчитували на приладі Asumen Explorer.

Червоні і зелені клітинні популяції визначали з використанням контролів. Потім підраховували кількість зелених клітин (pS6) і загальну кількість клітин (червоних) і вираховували процент зелених клітин. Дані щодо проценту позитивних клітин відкладають за логарифмічною шкалою проти концентрації сполук і значення IC₅₀ вираховували із кривих доза-ефект.

Аналіз кінази Aurora B

Для вимірювання активності інгібіторів Aurora B в Caliper Life Sciences LC3000, використовували прилад для маніпуляцій з рідинами TTP Mosquito, щоб помістити 0.25 мкл інгібітору в підходящій концентрації в 100% ДМСО (для вираховування кривої доза-ефект) в кожну лунку в 384-лунковому планшеті. До цих реакційних компонентів додавали до кінцевого об'єму 25 мкл:

0.1 нг/мкл GST-Aurora B (1-344 амінокислоти), (Carna Biosciences 05-102. N-термінальний GST злитий з His міченим INCEP, обліковий номер Q96GD4).

10 мкМ АТФ (Fluka, 02055)

1 мМ DTT (Sigma, D0632)

1 мМ MgCl₂ (Sigma, M1028)

1 мкМ субстратний пептид (послідовність FITC-LRRASLG-(CONH₂), синтезований за допомогою пристрою Tufts Peptide Synthesis.

100 мМ HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338)

0.015% Brij-35 (Sigma, B4184)

Реакційну суміш інкубували протягом 90 хв при 25 °C, і потім припиняли шляхом додавання 70 мкл зупиняльного буфера (100 мМ HEPES pH 7.5, 0.015% Brij-35, 10 мМ EDTA (Sigma, E7889)).

Планшет зчитували на приладі Caliper LC 3000 в форматі Off-Chip методом зсуву рухомості, з використанням наступних параметрів для 12-канального чипа: екрануючий тиск - 1.8 фунт/кв. дюйм, вхідна напруга - 2700, вихідна напруга - 1000. Ці умови давали можливість розділити нефосфорильований субстрат і фосфорильований пептидний продукт у вигляді окремих піків, що дозволяють безпосереднє вимірювання процентного перетворення субстрату в продукт. Процентне перетворення наносили на графік проти концентрації інгібітору для одержання сигмоїдальної кривої доза-ефект, з якої вираховували значення IC₅₀ з використанням XLFit для Microsoft Excel.

Аналіз АКТ/ПКВ кінази

Для вимірювання інгібування АКТ в Caliper Life Sciences LC3000, використовували прилад для маніпуляцій з рідинами TTP Mosquito, щоб помістити 125 мкл інгібітору в підходящій концентрації в 100 % ДМСО (для вираховування кривої доза-ефект) в кожну лунку в 384-лунковому планшеті. До цих реакційних компонентів додавали до кінцевого об'єму 12.5 мкл:

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

160 мкМ АТФ (Fluka, 02055)

1 мМ DTT (Sigma, D0632)

1 мМ MgCl₂ (Sigma, M1028)

1 мкМ субстратний пептид (послідовність FITC-AHA-GRPRSSFAEG-NH₂), синтезований за допомогою пристрою Tufts Peptide Synthesis.

100 мМ HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338)

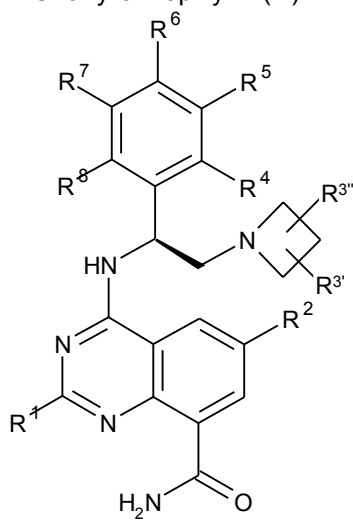
0.015 % Brij-35 (Sigma, B4184)

Реакційну суміш інкубували протягом 90 хв при 25 С, і потім припиняли шляхом додавання 70 мкл зупиняльного буфера (100 мМ HEPES pH 7.5, 0.015 % Brij-35, 10 мМ EDTA (Sigma, E7889)).

Планшет зчитували на приладі Caliper LC 3000 в форматі Off-Chip методом зсуву рухомості, з використанням наступних параметрів для 12-канального чипа: екрануючий тиск - 2.3 фунт/кв. дюйм, вхідна напруга - 500, і вихідна напруга - 3000. Ці умови давали можливість розділити нефосфорильований субстрат і фосфорильований пептидний продукт у вигляді окремих піків, що дозволяють безпосереднє вимірювання процентного перетворення субстрату в продукт. Процентне перетворення наносили на графік проти концентрації інгібітору для одержання сигмоїдальної кривої доза-ефект, із якої вираховували значення IC50 з використанням XLFit для Microsoft Excel.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (II')



i/або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де:

R¹, R² являють собою H;
 R³, R^{3'} незалежно являють собою H, LA або Hal,
 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ незалежно являють собою H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) або SO₂Hal,
 R⁵, R⁶ разом з фенільною групою, до якої вони приєднані, можуть утворювати 9- або 10-членну біциклічну кільцеву систему, де 1 або 2 нефенільні атоми вуглецю можуть бути незалежно замінені на NH, O або S, де утворений за допомогою R⁵ і R⁶ цикл може бути незаміщеним або моно- або дизаміщеним Hal або LA,
 один із R⁵, R⁶, R⁷ може являти собою Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO₂(Ar1), CO(Ar1) або SO₂(Ar1),
 в той час як інші два із R⁵, R⁶, R⁷ не являють собою Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO₂(Ar1), CO(Ar1) або SO₂(Ar1),
 Ar1 являє собою моноциклічний ароматичний гомо- або гетероцикл, який містить 0, 1, 2 або 3 N-, O- i/або S-атоми і 5 або 6 атомів скелета, який може бути незаміщеним або, незалежно один від одного, моно-, ди- або тризаміщеним Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) i/або SO₂Hal,
 LA являє собою нерозгалужений або розгалужений лінійний алкіл, який містить 1, 2, 3 або 4 C-атоми, де 1, 2 або 3 H-атоми можуть бути замінені на Hal, і
 Hal являє собою F, Cl або Br.

2. Сполука за п. 1, яка відповідає Формулі (II'), або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де не визначені докладно залишки мають значення, вказані для Формули (II'), але де в Підформулі 1

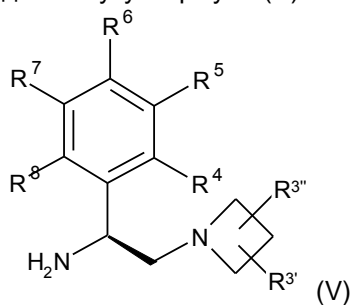
R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ незалежно являють собою H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃,

- в Підформулі 2
 $R^3, R^{3'}$ незалежно являють собою H або F,
 в Підформулі 3
 R^4, R^8 незалежно являють собою H, F або Cl,
 5 в Підформулі 4
 R^5, R^7 незалежно являють собою H, F, Cl, Br, CN, метокси або CF_3 ,
 в Підформулі 5
 R^5, R^6 разом з фенільною групою, до якої вони приєднані, утворюють бензо-1,2-діоксоліл, атом вуглецю якого, що зв'язує за допомогою містка два атоми кисню, може бути незаміщеним або
 10 моно- або дизаміщений F або метилом,
 в Підформулі 6
 R^6 являє собою H, F, Cl або CF_3 ,
 в Підформулі 7
 R^5, R^6 незалежно являють собою H, F, Cl, Br, метил, CHF_2 або CF_3 ,
 15 в Підформулі 8
 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ являють собою H,
 в Підформулі 9
 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ являють собою H,
 R^5, R^6 являють собою незалежно H, F, Cl, Br, метил, CHF_2 або CF_3 ,
 20 в Підформулі 10
 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^8$ являють собою H,
 R^5 являє собою Br, метил, CHF_2 або CF_3 ,
 R^6 являє собою F, Cl або CF_3 ,
 R^7 являє собою H або F,
 25 в Підформулі 11
 R^1, R^2, R^4, R^8 являють собою H,
 $R^{3'}$ являє собою F або метил,
 $R^{3''}$ являє собою H,
 R^5 являє собою Br, метил, CHF_2 або CF_3 ,
 30 R^6 являє собою F, Cl або CF_3 ,
 R^7 являє собою H або F.
 3. Сполука за п. 1, де сполука вибрана із групи, яка включає:
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 35 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4-дифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової
 кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової
 40 кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-бромфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 45 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-ціанофеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-бромфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2-фтор-4-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,4-дифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 50 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,6-дифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової
 кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,4,5-трифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,3,4-трифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 55 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(1-бензо[1,3]діоксол)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-фенілетиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-іл)-1-(3-хлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ціанофеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2-хлор-4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 60 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2-хлор-5-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;

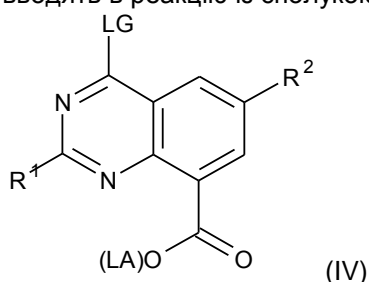
- амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(2,5-дифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
- 5 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-трифторметоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
- 10 амід 4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ізопропілфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-карбамоїлфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ізопропоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
- 15 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4,5-трифторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-ціано-4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової
- 20 кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фтор-4,5-дихлорфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-метилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-метоксифеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової
- 25 кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-дифторметил-4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-2-(3-метилазетидин-1-іл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
- 30 амід 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-2-(2-метилазетидин-1-іл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-іл)-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
- 35 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-ціано-4-фторфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-бензоїламінофеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
 амід 4-[(S)-2-(3-фторазетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-хіназолін-8-карбонової кислоти;
- і/або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.
- 40 4. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-3, і/або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, як активний інгредієнт разом з фармацевтично прийнятим носієм.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 і/або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для застосування як
- 45 лікарського засобу.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 і/або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для лікування гіперпроліферативних захворювань.
7. Сполука за п. 6 і/або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі
- 50 кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де гіперпроліферативне захворювання являє собою злоякісне новоутворення.
8. Сполука за п. 7 і/або її стереоізомери або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де злоякісне новоутворення вибрано
- із групи, яка включає рак мозку, легені, товстої кишки, епідермоїдний рак, плоскоклітинний рак, рак сечового міхура, рак шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, ренальний рак, рак нирки, печінки, яєчника, передміхурової залози, колоректальний рак, рак матки, ректальний рак, рак стравоходу, рак яєчка, гінекологічний рак або рак щитовидної залози або меланому, гематологічні злоякісні пухлини, такі як гостра мієлоцитарна лейкемія, множинна мієлома, хронічний мієлолейкоз, мієлоїдний клітинний лейкоз, гліома, саркома Капоші.
- 60 9. Набір (комплект), який складається з окремих пакетів

а) ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-3 і/або її стереоізомерів або таутомерів, або фармацевтично прийнятних солей кожного з них, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і
 б) ефективної кількості додаткового активного інгредієнта лікарського засобу.

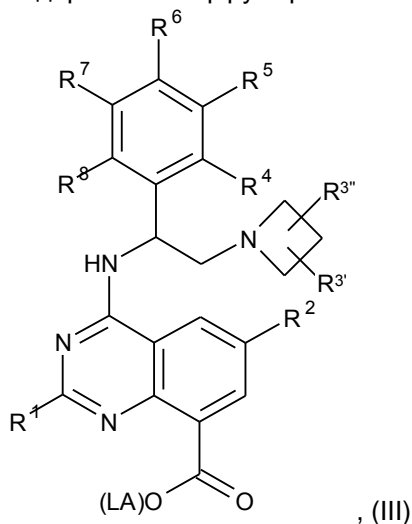
10. Спосіб одержання сполуки формули (II'), де LG означає відхідну групу, і всі інші замісники
 5 мають значення, вказані для Формули (II') в п. 1,
 де сполуку Формули (V)



вводять в реакцію із сполукою Формули (IV)

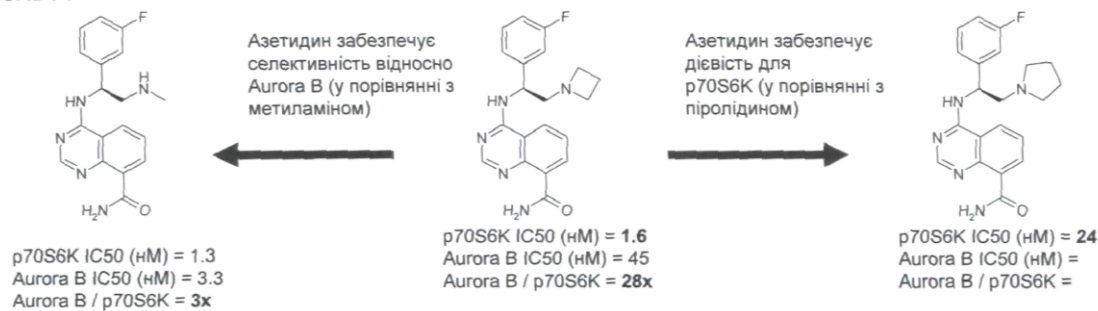


- 10 з одержанням ефіру карбонової кислоти, представленого сполукою Формули (III)

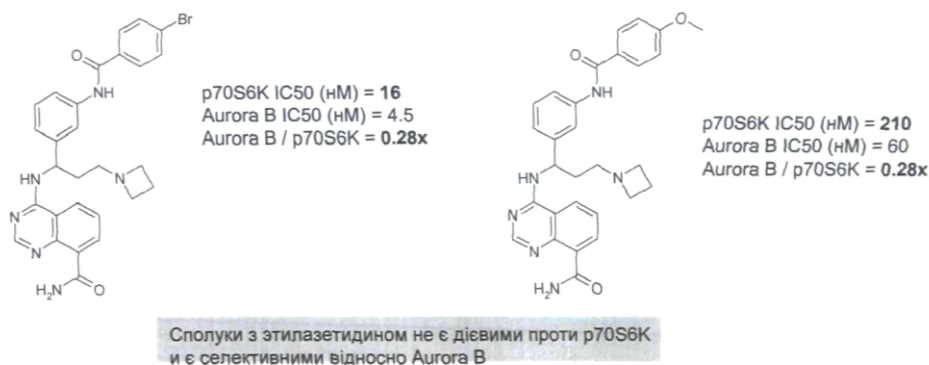


яку потім перетворюють на карбоксамід, представлений сполукою Формули (II').

Панель А



Панель В



Фіг.1

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601