

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 027968

(13) B1

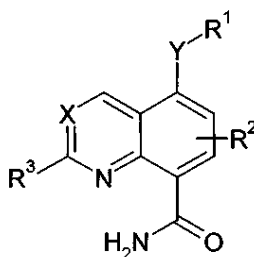
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- |                                       |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2017.09.29 | (51) Int. Cl. | C07D 215/48 (2006.01)<br>C07D 239/74 (2006.01)<br>C07D 401/04 (2006.01)<br>C07D 401/12 (2006.01)<br>C07D 401/14 (2006.01)<br>C07D 403/04 (2006.01)<br>C07D 403/12 (2006.01)<br>A61P 35/00 (2006.01)<br>A61K 31/4709 (2006.01)<br>A61K 31/517 (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     | 201400736  |               |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (22) Дата подачи заявки               | 2012.12.17 |               |                                                                                                                                                                                                                                                        |

## (54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ КИНАЗ

- |                                                                                                                                                                               |                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| (31) 61/579,377                                                                                                                                                               | (56) WO-A1-2010093419<br>EP-A1-0308897 |
| (32) 2011.12.22                                                                                                                                                               |                                        |
| (33) US                                                                                                                                                                       |                                        |
| (43) 2015.01.30                                                                                                                                                               |                                        |
| (86) PCT/US2012/070085                                                                                                                                                        |                                        |
| (87) WO 2013/096194 2013.06.27                                                                                                                                                |                                        |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br>МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)                                                                                                                |                                        |
| (72) Изобретатель:<br>Хак Байярд Р., Чэнь Сяолин, Сяо Юфан, Лань Руокси, Де Сельм Лизбет Селест, Неагу Константин, Потник Джастин, Карра Сриниваса Р., Джонсон Териза Л. (US) |                                        |
| (74) Представитель:<br>Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)          |                                        |

- (57) Изобретение обеспечивает новые гетероциклические карбоксамидные соединения в соответствии с формулой (I)



(I)

их получение и применение для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование.

B1

027968

027968

B1

### Область техники изобретения

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

#### Краткое изложение известного уровня техники

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

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

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

Протеинкиназа 70S6K, киназа 70 кДа рибосомного белка p70S6K (также известна как SK6, p70/p85 S6 киназа, p70/p85 рибосомная S6 киназа и pp70S6K), является представителем AGC субсемейства протеинкиназ. p70S6K является серин-треонин киназой, которая является компонентом фосфатидилинозитол 3 киназа (PI3K)/АКТ пути. p70S6K расположена ниже PI3K, и активация происходит путем фосфорилирования в различных сайтах в ответ на действие различных митогенов, гормонов и факторов роста. Активность p70S6K также находится под контролем mTOR-содержащего комплекса (TORC1), поскольку рапамицин действует путем ингибирования p70S6K активности. p70S6K регулируется с помощью PI3K нижерасположенных мишеней АКТ и РКС. АКТ непосредственно фосфорилирует и инактивирует TSC2, таким образом активируя mTOR. Дополнительно, исследования с мутантными аллелями p70S6K, которая ингибируется вортманнином, но не рапамицином, свидетельствует от том, что PI3K путь может проявлять влияния на p70S6K независимо от регуляции активности mTOR.

Фермент p70S6K модулирует синтез белка путем фосфорилирования S6 рибосомного белка. S6 фосфорилирование коррелирует с повышенной трансляцией мРНК, кодирующих компоненты трансляционного аппарата, включая рибосомные белки и факторы элонгации трансляции, повышенная экспрессия которых является важной для роста и пролиферации клеток. Эти мРНК содержат олигопиримидиновый участок на их 5'-транскрипционном начале (обозначаемом 5TOP), который, как было показано, является важным для их регуляции на трансляционном уровне.

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

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

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

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

Ген p70S6K был идентифицирован в качестве мишени амплификации и сверхэкспрессии в этом участке, и наблюдается статистически достоверная связь между амплификацией и плохим прогнозом.

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

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

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

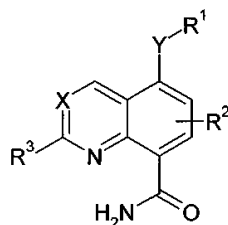
Соединения, описанные в качестве пригодных для ингибирования p70S6K, раскрыты в WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 и PCT/US10/000313.

### Описание изобретения

Задачей настоящего изобретения является обеспечить новые соединения, которые модулируют активность киназ. Такое модулирование протеинкиназ включает, но не ограничивается следующим, ингибирование p70S6K и ингибирование АКТ, что является подходящим для лечения гиперпролиферативных заболеваний, в особенности тех, которые связаны с гиперактивностью вышеуказанных протеинкиназ, таких как злокачественное новообразование у млекопитающих, с улучшенными фармакологическими свойствами как в отношении их активности, так и характеристик растворимости, метаболического клиренса и биодоступности.

В результате, данное изобретение обеспечивает новые, гетероциклические карбоксамиды и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, которые являются ингибиторами киназ и пригодны для лечения вышеуказанных заболеваний.

Соединения определяются формулой (I), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сольваты солей или пролекарства



(I)

где X представляет собой N или C-R<sup>4</sup>;  
 Y представляет собой N-R<sup>5</sup>, O или отсутствует;  
 R<sup>1</sup> представляет собой L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>7</sup>;  
 R<sup>2</sup> представляет собой H, Hal, OH, OA, CN, NH<sub>2</sub> или NHA;  
 R<sup>3</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub> или C(Hal)<sub>3</sub>;  
 R<sup>4</sup> представляет собой H, Hal, OH, COOH, NH<sub>2</sub> или CN;  
 R<sup>5</sup> представляет собой H, LA или моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на -NH- группу, или  
 R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых ато-

мов, в котором одна или две  $\text{CH}_2$  группы могут быть заменены на O атом и/или  $\text{-NH-}$ ,  $\text{-NA-}$ ,  $\text{-N(L}^1\text{-R}^6\text{)-}$ ,  $\text{-CHA-}$ ,  $\text{-CA}_2\text{-}$ ,  $\text{CH(L}^1\text{-R}^6\text{)-}$  или  $\text{-CO-}$  группу, и где моноциклический алкил может быть замещен  $\text{NH}_2$ ;

$\text{L}^1$ ,  $\text{L}^2$  представляют собой независимо одинарную связь или неразветвленный или разветвленный алкил, который содержит 1, 2, 3, 4 или 5 C атомов, который может быть незамещенным или моно- или дизамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(LA)}$ ,  $\text{N(LA)}_2$ , и где одна или две  $\text{CH}_2$  группы могут быть заменены на O атом или на  $\text{-CO-}$ ,  $\text{-NH-}$ ,  $\text{-N(LA)-}$ ,  $\text{-CONH-}$ ,  $\text{-N(LA)COO-}$  или  $\text{-NHCO-}$  группу;

$\text{R}^6$  представляет собой Ag или моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две  $\text{CH}_2$  группы могут быть заменены на O атом и/или  $\text{-NH-}$ ,  $\text{-NA-}$ ,  $\text{-CHA-}$ ,  $\text{-CO-}$  или  $\text{-CONHA-}$  группу;

Ag представляет собой моно- или бициклический ароматический гомо- или гетероцикл, который содержит 0, 1, 2, 3 или 4 N, O и/или S атома и 5, 6, 8, 9 или 10 скелетных атомов, который может быть незамещенным или, независимо друг от друга, моно-, ди- или тризамещен  $\text{Hal}$ , A, OA, OH,  $\text{NH}_2$  или NHA;

A представляет собой неразветвленный или разветвленный линейный или циклический алкил, который содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C атомов, в котором одна или две  $\text{CH}_2$  группы могут быть заменены на O атом и/или на  $\text{-NH-}$ ,  $\text{-NHCOAg}$  или  $\text{-CONHAg}$  группу, где 1-3 H атомы могут быть заменены на  $\text{Hal}$ , и в котором одна или две  $\text{CH}_3$  группы могут быть заменены на  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH(LA)}$  или  $\text{N(LA)}_2$  группу;

LA представляет собой неразветвленный или разветвленный, линейный алкил, который содержит 1, 2, 3 или 4 C атома, где 1, 2 или 3 H атома могут быть заменены на  $\text{Hal}$  (например, метил, этил, и трифторметил); и  $\text{Hal}$  представляет собой F, Cl, Br или I.

В общем, все остатки, которые встречаются более одного раза, могут быть идентичными или различными, т.е. являются независимыми друг от друга. Представленные выше и ниже остатки и параметры имеют значения, указанные для формулы (I), если специально не указано иначе.

Соответственно, изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), в которой по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из предпочтительных значений, указанных ниже.

$\text{Hal}$  означает фтор, хлор, бром или йод, в частности фтор или хлор.

"A" означает, например, метил, кроме того, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, кроме того, также пентил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил.

"A" также означает алкил, как указано выше, где одна или две  $\text{CH}_2$  группы могут быть заменены на O или S атомов и/или на  $\text{NH}$ ,  $\text{N(LA)}$ ,  $\text{CONH}$ ,  $\text{NHCO}$  или  $\text{-CH=CH-}$  группы и/или в дополнение 1-3 H атомов могут быть заменены на F и/или Cl, такие как, например, трифторметил, пентафторэтил, 1,1-дифторметил, 1,1,1-трифторэтил, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси.

В других примерах "A", одна или две  $\text{CH}_3$  группы заменены на  $\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N(LA)H}$ ,  $\text{N(LA)}_2$  или  $\text{CN}$ , такие как, например,  $\text{N,N}'$ -диметиламиноалкил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 4-аминобутил, 5-аминопентил, 3-аминометилциклобутил или цианоалкил.

Циклические A предпочтительно означает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

"LA" означает неразветвленный или разветвленный, линейный алкил, который содержит 1, 2, 3 или 4 C атома, т.е. метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

"Ag" означает, например, незамещенный фенил, нафтил или бифенил, кроме того, предпочтительно, например, фенил, нафтил или бифенил, каждый из которых моно-, ди- или тризамещен A, фтором, хлором, бромом, йодом, гидроксилом, метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси, нитро, циано, формилом, ацетилом, пропионилом, трифторметилом, амино, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, бензилокси, сульфонамидо, метилсульфонамидо, этилсульфонамидо, пропилсульфонамидо, бутилсульфонамидо, диметилсульфонамидо, фенилсульфонамидо, карбоксилом, метоксикарбониллом, этоксикарбониллом, аминокарбониллом.

"Ag" дополнительно означает о-, м- или п-толил, о-, м- или п-этилфенил, о-, м- или п-пропилфенил, о-, м- или п-изопропилфенил, о-, м- или п-трет-бутилфенил, о-, м- или п-гидроксифенил, о-, м- или п-нитрофенил, о-, м- или п-аминофенил, о-, м- или п-(N-метиламино)фенил, о-, м- или п-(N-метиламинокарбонил)фенил, о-, м- или п-ацетиламинофенил, о-, м- или п-метоксифенил, о-, м- или п-этоксифенил, о-, м- или п-этоксикарбонилфенил, о-, м- или п-(N,N-диметиламино)фенил, о-, м- или п-(N,N-диметиламинокарбонил)фенил, о-, м- или п-(N-этиламино)фенил, о-, м- или п-(N,N-диэтиламино)фенил, о-, м- или п-фторфенил, о-, м- или п-бромфенил, о-, м- или п-хлорфенил, о-, м- или п-(метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(метилсульфонил)фенил, также предпочтительно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дибромфенил, 2,4- или 2,5-динитрофенил, 2,5- или 3,4-диметоксифенил, 3-нитро-4-хлорфенил, 2-амино-4-хлор-, 2-амино-3-хлор-, 2-амино-4-хлор-, 2-амино-5-хлор- или 2-амино-6-хлорфенил, 2-нитро-4-N,N-диметиламино- или 3-нитро-4-N,N-диметиламинофенил, 2,3-диаминофенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- или 3,4,5-три-хлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, п-йодфенил, 3,6-дихлор-4-аминофенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-

бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 3-амино-6-метилфенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил, (4-метоксифенил)метил, (3-метоксифенил)метил, (4-метоксифенил)этил, (3-метоксифенил)этил.

"Ar" дополнительно предпочтительно означает 2-, 3- или 4-фенил, 2-, 3- или 4-фенилметил, 2-, 3- или 4-фенилэтил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазоллил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 3- или 4-пиридилметил, 2-, 3- или 4-пиридилэтил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, 2-, 3-, 5- или 6-пиазин-1- или 4-ил, также предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или 5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4- или 5-изоиндолил, 2-, 6- или 8-пуридил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, хиноксалин-2-, 3-, 4- или 5-ил, 4-, 5- или 6-фталазинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2Н-бензо-1,4-оксазинил, дополнительно предпочтительно 1,3-бензодиоксол-2-, 4- или 5-ил, тиофен-2- или 3-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4- или -5-ил или 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил, фуран-2- или 3-ил, 2,3-дигидро-бензофуран-2-, 3-, 4- или 5-ил, каждый из которых незамещен или может быть моно-, ди- или тризамещен, например, карбонильным кислородом, F, Cl, Br, метилом, этилом, пропилом, фенилом, бензилом, -CH<sub>2</sub>-циклогексилом, гидроксилом, метокси, этокси, амино, метиламино, диметиламино, нитро, циано, карбоксилом, метоксикарбониллом, аминокарбониллом, метиламинокарбониллом, диметиламинокарбониллом, ацетамино, уреидо, метилсульфониламино, формилом, ацетилом, аминосульфонилом и/или метилсульфонилом.

Особенно предпочтительными являются соединения подформулы 1-10 формулы (I), и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

в подформуле 1

X представляет собой N,

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>;

в подформуле 2

X представляет собой N,

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на-NH-, -NA-, -NCL<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>-, -CHA-, -CA<sub>2</sub>-, CH(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- или -CO- группу, и где моноциклический алкил может быть замещен NH<sub>2</sub>;

в подформуле 3

X представляет собой N,

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна CH<sub>2</sub> группа заменена на -N(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- группу, и где моноциклический алкил может быть замещен NH<sub>2</sub>;

в подформуле 4

X представляет собой N,

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна CH<sub>2</sub> группа заменена на -N(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- группу, и где моноциклический алкил может быть замещен NH<sub>2</sub>,

L<sup>1</sup> представляет собой связь, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CONH-;

в подформуле 5

X представляет собой N,

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна CH<sub>2</sub> группа заменена на -N(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- группу, и где моноциклический алкил может быть замещен NH<sub>2</sub>,

R<sup>6</sup> представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C(Hal)<sub>3</sub>O;

в подформуле 6

X представляет собой N,

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>,

X представляет собой N,

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна CH<sub>2</sub> группа заменена на -N(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- группу, и где моноциклический алкил может быть за-

мещен  $\text{NH}_2$ ,  $L^1$  представляет собой связь,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{CONHCH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,

$R^6$  представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ;

в подформуле 7

X представляет собой N,

Y представляет собой NH,

$R^1$  представляет собой  $L^1-R^6-L^2-R^7$ ,

$L^1$ ,  $L^2$  представляют собой связь,

$R^6$  моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна  $\text{CH}_2$  группа заменена на  $-\text{NH}-$  группу,

$R^7$  представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ;

в подформуле 8

X представляет собой N,

Y представляет собой NH,

$R^1$  представляет собой  $L^1-R^6-L^2-R^7$ ,

$L^1$ ,  $L^2$  представляют собой связь,

$R^6$  представляет собой пиперидил или пирролидинил,

$R^7$  представляет собой фенил, который моно- или дизамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ;

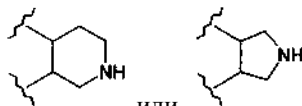
в подформуле 9

X представляет собой N,

Y представляет собой NH,

$R^1$  представляет собой  $L^1-R^6-L^2-R^7$ ,

$L^1$ ,  $L^2$  представляют собой связь,



$R^6$  представляет собой

или

$R^7$  представляет собой фенил, который моно- или дизамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ;

в подформуле 10

X представляет собой N,

Y представляет собой NH,

$R^1$  представляет собой  $L^1-R^6$ ,

$R^6$  представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ,

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

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

Метаболиты соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения.

Там, где может иметь место таутомерия, например, кетоенольная таутомерия, соединений настоящего изобретения или их пролекарств, индивидуальные формы, например, кето- или енольная форма, заявляются отдельно или вместе в виде смесей в любом соотношении. То же самое касается стереоизомеров, например, энантиомеров, цис/транс-изомеров, конформеров и т.п.

При желании, изомеры можно отделить хорошо известными в уровне техники способами, например, с помощью жидкостной хроматографии. То же самое касается энантиомеров, например, с использованием хиральных неподвижных фаз. Дополнительно, энантиомеры можно выделять посредством их превращения в диастереомеры, т.е. путем сочетания с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, с последующим отделением полученных в результате диастереомеров и расщеплением вспомога-

тельного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения настоящего изобретения можно получить из стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных веществ.

Соединения настоящего изобретения могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случаях, где соединения настоящего изобретения содержат одну или несколько кислотных или основных групп, изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически пригодные для использования соли. Таким образом, соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотные группы, могут присутствовать в форме соли, и могут применяться в соответствии с изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов или в виде аммониевых солей. Более точные примеры таких солей включают натриевые соли, калиевые соли, кальциевые соли, магниевые соли или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтанолламин или с аминокислотами. Соединения настоящего изобретения, которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, присутствовать в форме соли, и могут применяться в соответствии с изобретением в виде их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры пригодных кислот включают хлорид водорода, бромид водорода, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалевую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту, и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения настоящего изобретения одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, изобретение также включает, в дополнение к указанным солевым формам, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли можно получить обычными способами, известными специалисту в данной области техники, например, путем введения их в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или путем анионного или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений настоящего изобретения, которые, из-за низкой физиологической совместимости, не являются пригодными для непосредственного применения в фармацевтических средствах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Термин "замещенный" предпочтительно относится к замещению вышеуказанными заместителями, где возможно множество степеней замещения, если не указано иначе.

Все физиологически приемлемые соли, производные, сольваты, сольваты солей, и стереоизомеры этих соединений, включая их смеси во всех соотношениях, являются также в соответствии с изобретением.

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

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

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

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содер-

жат соединение настоящего изобретения, или его соединение-пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

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

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать одно или несколько других соединений в качестве активных ингредиентов, таких как одно или несколько дополнительных соединений настоящего изобретения, или соединение-пролекарство или другие ингибиторы p70S6K.

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

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

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

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

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

Данное изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего, которая включает количество соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или пролекарства, в комбинации с количеством другого противоракового терапевтического средства, где количества соединения, соли, сольвата, или пролекарства, и о химиотерапевтического средства вместе являются эффективными для ингибирования атипичного клеточного роста. Многие противораковые терапевтические средства в настоящее время известны в данной области техники. В одном из вариантов осуществления противораковое терапевтическое является химиотерапевтическим средством, выбранным из группы, которая включает ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы факторов роста, ингибиторы клеточного цикла, фермента, ингибиторы типизомеразы, модификаторы биологического отклика, антигормональные средства, ингибиторы ангиогенеза, такие как циленгитид, вакцины, такие как BLP-25, и антиандрогены. В другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой антитело, выбранное из группы, которая включает бевацизумаб, CD40-специфические антитела, chTNT-1/B, денозумаб, занолимуаб, IGF1R-специфические антитела, линтузумаб, эдреколомаб, WX G250, ритуксимаб, тицилимуаб, трастузумаб и цетуксимаб. В еще другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представ-

ляет собой ингибитор другой протеинкиназы, такой как Ax1, Aурора А, Аурора В, dyrk2, epha2, fgfi-3, igflr, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (также известная как Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 и Erk.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего или лечения гиперпролиферативного нарушения, который включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или пролекарства, в комбинации с хирургической или лучевой терапией, где количества соединения, соли, сольвата или пролекарства, представленные в комбинации с лучевой терапией, эффективны для ингибирования атипичного клеточного роста или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Техники введения лучевой терапии известны из уровня техники, и эти техники можно использовать в комбинированной терапии, описанной в настоящем изобретении.

Введение соединения согласно изобретению в этой комбинированной терапии можно определить, как описано в настоящем изобретении. Полагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением могут придавать атипичным клеткам большую чувствительность к лечению с применением лучевой терапии для уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу сенсibilизации атипичных клеток у млекопитающего к лечению с применением лучевой терапии, который включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или пролекарства, где количество является эффективным для сенсibilизации атипичных клеток к лечению с помощью лучевой терапии. Количество соединения, соли или сольвата в этом методе можно определить в соответствии с методами для установления эффективных количеств таких соединений, описанных в настоящем изобретении. Изобретение также относится к способу ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего, который включает применение количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, его пролекарства, или его производного, меченного радиоактивным изотопом, и количества одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных агентов, ингибиторов передачи сигналов, и антипролиферативных агентов.

При практическом использовании соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать в качестве активного ингредиента в тесной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методиками приготовления лекарственных средств. Носитель может иметь различные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, например, перорального или парентерального (включая внутривенное). Для приготовления композиций для пероральных дозированных форм, можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и другие. В случае пероральных жидких препаратов, можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, замасливатели, связующие, дезинтеграторы и другие. В случае твердых пероральных препаратов, композиция может находиться в таких формах, как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные препараты являются предпочтительными относительно жидких препаратов.

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

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

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

Соединения согласно настоящему изобретению также могут вводиться парентерально. Растворы

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

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

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

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

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

Изобретение также относится к набору (комплекту), который состоит из отдельных пакетов:

а) эффективного количества соединения в соответствии с изобретением или его физиологически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, и

б) эффективного количества дополнительного активного ингредиента лекарственного средства.

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

#### Экспериментальный раздел

Некоторые сокращения, которые можно встретить в данном изобретении, указаны ниже.

Сокращения.

<b>Обозначения</b>	
ACN	ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
AIBN	Изобисизобутилонитрил
АТФ	Аденозинтрифосфат

b	Широкий пик
Bor-Cl	Хлорид бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновой кислоты
конц.	концентрированный
d	Дублет
ДХМ	Дихлорметан
DCE	дихлорэтан
DMAP	диметиламинопиридин
DMFA	диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
DIEA/DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DTT	Дитиотреитол
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
эквив./экв.	Эквиваленты
Et	Этил
ч	Час
HEPES	4-(2-Гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ/МС	Сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией
LiOH	Гидроксид лития
m	Мультиплет
M	Молекулярный ион
m/z	Отношение массы к заряду
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минута
МС	Масс-спектрометрия
n.	Нормальная (единица концентрации)
NaOH	Гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMO	4-Метилморфолин-N-оксид
NMP	N-Метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ЗГ	Защитная группа
фунт/кв. дюйм	Фунт на квадратный дюйм
q	Квартет
Rf	Фактор удержания
КТ/кт	Комнатная температура
Rt.	Время удержания
s	Синглет
ТЗР	Ангидрид пропилфосфоновой кислоты
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
Трет	Третичный
TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТНАВ	Бромид тетрагексилламмония
ТГФ	Тетрагидрофуран
УФ	Ультрафиолетовый
ВИД	Видимая область спектра

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

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

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

фармацевтически приемлемую соль посредством растворения в органическом растворителе, с последующим добавлением подходящей кислоты и последующим упариванием, осаждением или кристаллизацией.

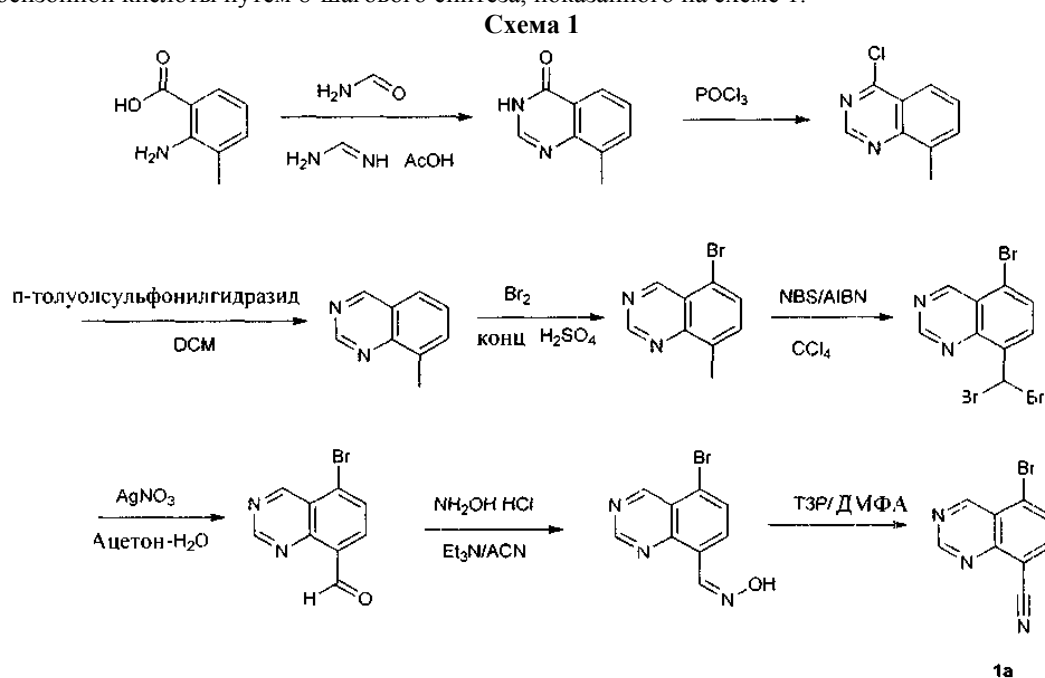
Изобретение будет проиллюстрировано, но не ограничено, исходя из специфических вариантов осуществления, описанных в следующих схемах и примерах. Если в схемах не указано иначе, переменные имеют то же значение, как описано выше.

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

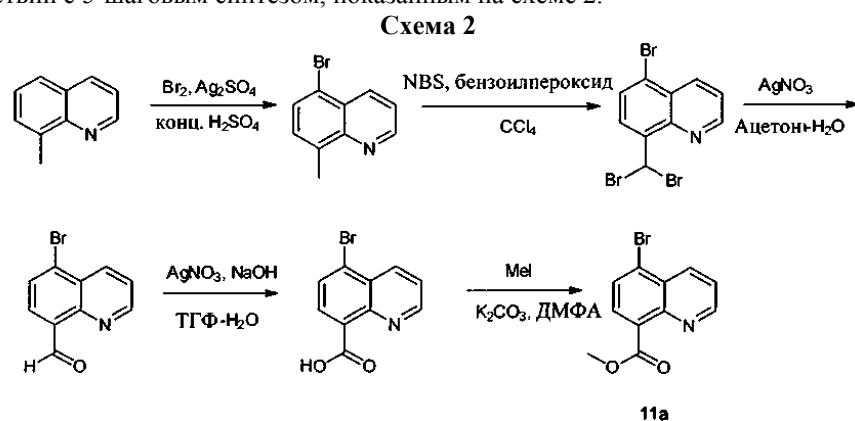
Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений формулы (I) в соответствии с нижеописанными схемами и демонстрационными примерами.

#### Схемы синтеза, которые описывают промежуточные соединения и конечные продукты

Промежуточное соединение хиназолинбромида 1a получали из коммерчески доступной 2-амино-3-метилбензойной кислоты путем 8-шагового синтеза, показанного на схеме 1.

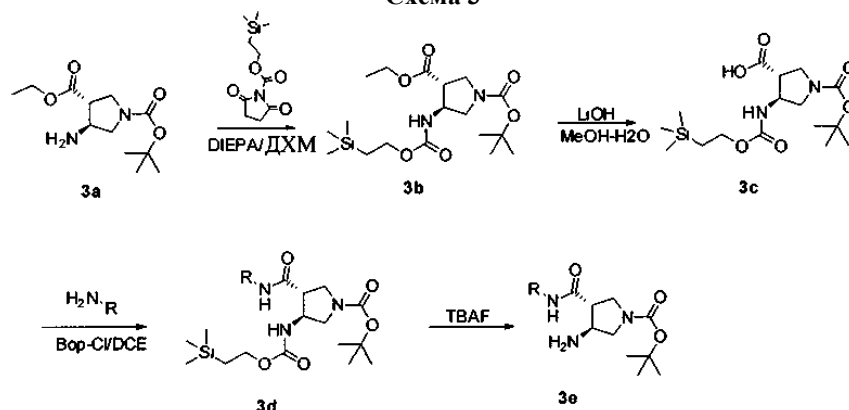


Различные промежуточные соединения хинолина являются коммерчески доступными и 11a получают в соответствии с 5-шаговым синтезом, показанным на схеме 2.



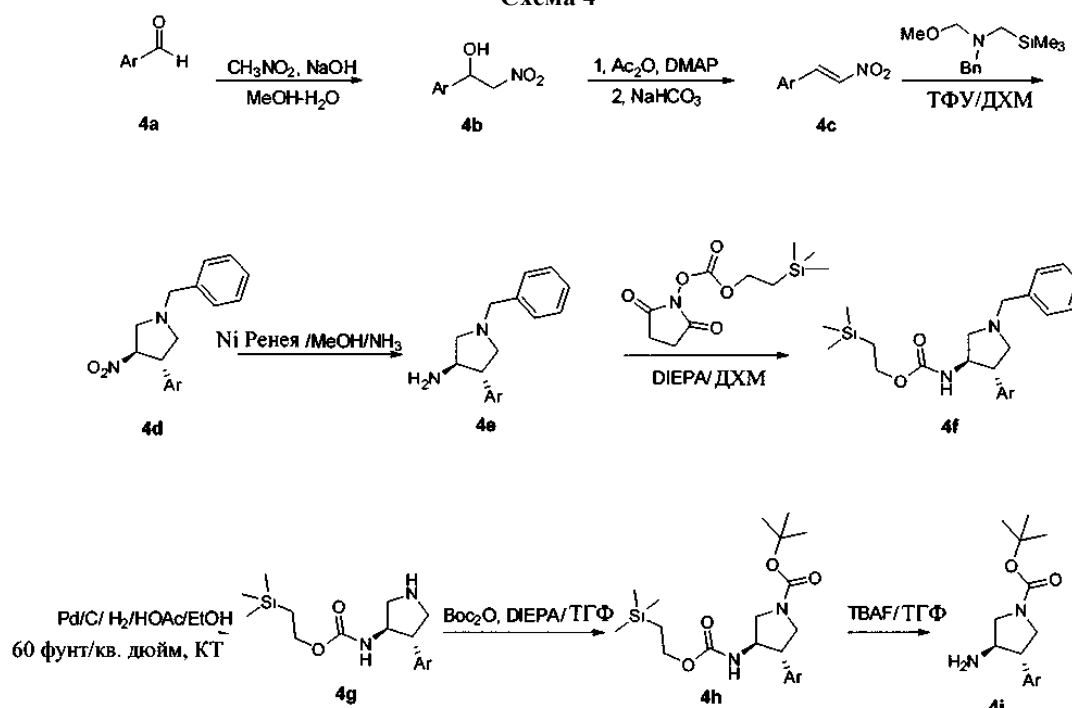
Промежуточные соединения амина являются либо коммерчески доступными, либо их получают следующими путями синтеза (схемы 3, 4, 5 и 6).

## Схема 3



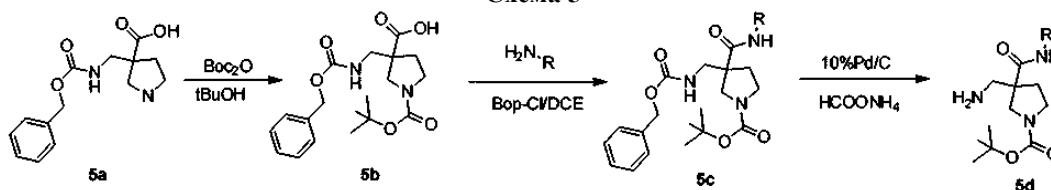
Защита аминогруппы соединения 3а с помощью Тос давала 3b. Соединение 3b гидролизировали для высвобождения карбоновой кислоты 3с. 3с сочетали с амином с последующим удалением Тос-защитной группы для получения промежуточного соединения амина е.

## Схема 4



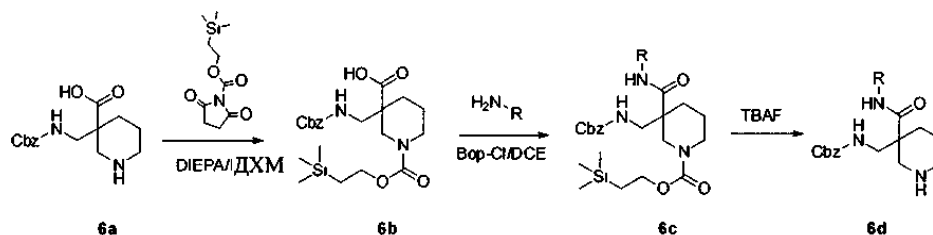
Ариальдегид 4а вводили в реакцию с нитрометаном в основных условиях с получением гидроксильного производного 4b, которое превращали в алкен 4с в условиях элиминирования, вызванного уксусным ангидридом. Циклизация 4с с N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанмином давала производное пирролидина 4d. Восстановление нитрогруппы в 4d с использованием никеля Реня в качестве катализатора, с последующей Теос-защитой полученного в результате амино-фрагмента N-[2-(триметилсилил)этоксикарбонил]сукцинимидом давало 4f. N-бензильную группу соединения 4f удаляли в условиях гидрирования и защищали ди-трет-бутил дикарбонатом с получением 4h. Теос-защищенный первичный амин в 4h высвобождали при обработке фторидом тетра-н-бутиламмония с получением промежуточного соединения амина 4i.

## Схема 5



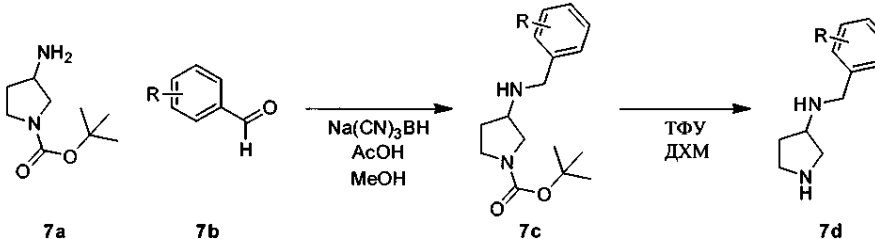
Аминокислоту 5а защищали с помощью Вос с получением 5b. Затем 5b вводили в реакцию с амином с получением амида 5с. Сbz-группу удаляли в условиях гидрирования для получения желаемого промежуточного соединения амина 5d.

Схема 6



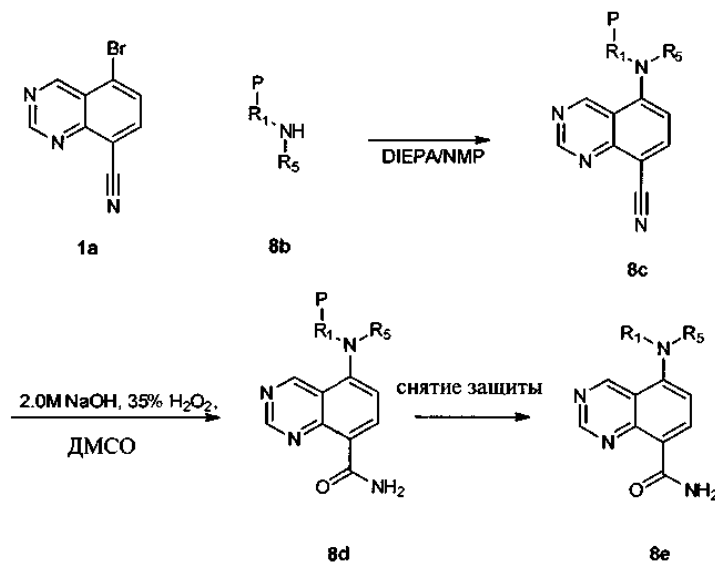
Аминогруппу аминокислоты 6a селективно защищали с помощью Теос, с последующей реакцией сочетания кислотного фрагмента с амином, в результате чего получали амид 6c. Теос удаляли с помощью ТВАF для получения промежуточного соединения амина 6d.

Схема 7



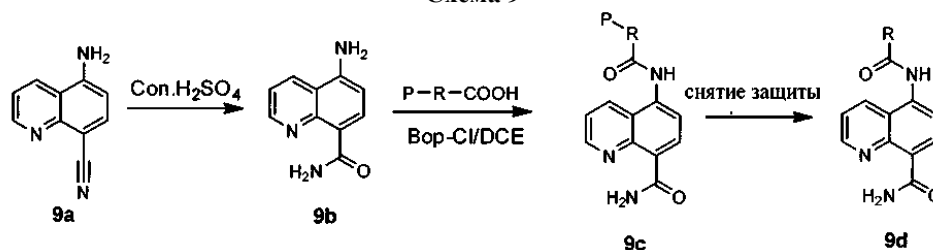
В условиях восстановительного аминирования 7a и 7b вводили в реакцию с получением 7c, которое затем обрабатывали кислотой с получением незащищенного промежуточного соединения пирролидина, 7d, в виде трифторацетатной соли.

Схема 8



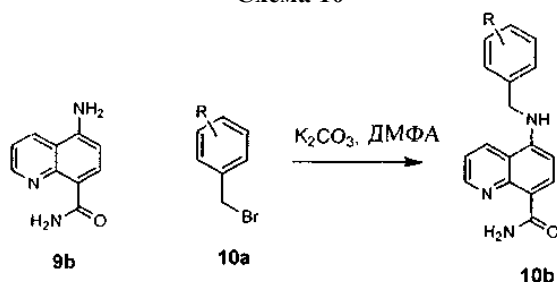
Промежуточное соединение бромиды 1a сочетали с амином 8b, где P при необходимости представляет собой защитную группу, с получением 8c. Гидролиз промежуточного соединения нитрита 8c давал амид 8d в основных условиях в присутствии пероксида водорода, и с последующим удалением защитной группы, давал желаемое соединение 8e.

Схема 9



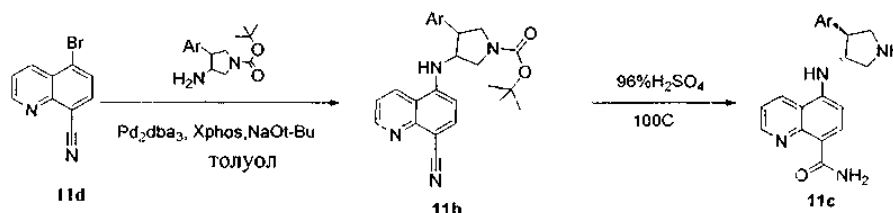
9a окислительно гидролизировали горячей концентрированной серной кислотой с превращением нитрила в амид карбоновой кислоты 9b. Соединение 9b сочетали с карбоновой кислотой с получением 9c. Снятие защиты с 9c давало 9d в качестве желаемого соединения.

## Схема 10



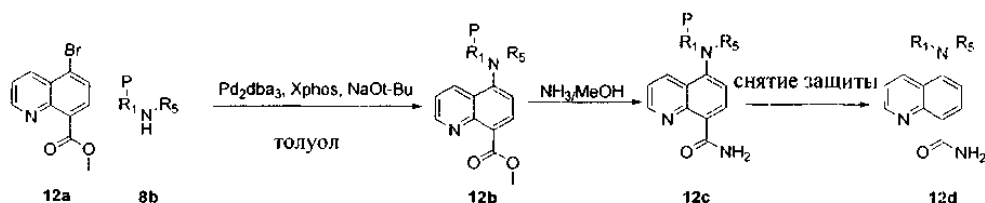
Бензил бромиды 10а вводили в реакцию с анилином 9b с получением желаемого соединения 10b.

## Схема 11



5-Бромхинолин-8-карбонитрил 11d вводили в реакцию с производным аминопирролидина в условиях перекрестного сочетания Бухвальда-Хартинга с получением 11b. Нитрильный фрагмент превращали в амид карбоновой кислоты с использованием горячей концентрированной серной кислоты с обеспечением соединения 11c.

## Схема 12



В условиях перекрестного сочетания Бухвальда-Хартинга метил 5-бромхинолин-8-карбоксилат 12a вводили в реакцию с промежуточным соединением амина 8b с получением 12b. Соединение 12b обрабатывали аммиаком в метаноле с получением амида карбоновой кислоты 12c, с которого затем удаляли защитную группу для получения 12d.

## Аналитические методики

Аналитическую ЖХ/МС осуществляли, используя три следующих метода.

## Метод А.

Колонку Discovery C<sup>18</sup>, 5 мкм, 3×30 мм, использовали при скорости потока 400 мкл/мин, пробоотборная петля 5 мкл, подвижная фаза: (А) вода с 0.1% муравьиной кислоты, подвижная фаза, (В) метанол с 0.1% муравьиной кислоты; время удержания приведено в минутах. Подробности метода: (I) работали с использованием насоса G1311A (Agilent) для четырёхкомпонентных смесей с УФ/ВИД, детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и МС-детектором Finnigan LCQ Duo в ESI + режим с УФ-детектированием при 254 и 280 нм с градиентом 15-95% (В) за 3.2 мин линейный градиент (II) удерживали в течение 1.4 мин при 95% (В) (III) уменьшали от 95-15% (В) за 0.1 мин линейный градиент (IV) удерживали в течение 2.3 мин при 15% (В).

## Метод В.

Колонку Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3.5 мкм, 4.6×75 мм, использовали при скорости потока 1 мл/мин, пробоотборная петля 10 мкл, подвижной фазой (А) является вода с 0.05% ТФУ, подвижной фазой (В) является АСН с 0.05% ТФУ; время удержания приведено в минутах. Подробности метода: (I) работали с использованием двойного насоса G1312A (Agilent) с УФ/ВИД, детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и МС-детектором Agilent G1956B (SL) в ESI + режим с УФ-детектированием при 254 и 280 нм с градиентом 20-85% (В) за 10 мин линейный градиент (II) удерживали в течение 1 мин при 85% (В) (III) уменьшали от 20-85% (В) за 0.2 мин линейный градиент (IV) удерживали в течение 3.8 мин при 20% (В).

## Метод С.

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

## Аналитическая хиральная ВЭЖХ.

Аналитическую хиральную ВЭЖХ осуществляли с использованием колонки Хиральный Рак AD-H (250×4.6 мм) компании Daicel Chemical Industries, Ltd. на системе Agilent 1100 Series. Для метода исполь-

зовали инъекцию 5.0 мкл, со скоростью потока 1 мл/мин 100% метанола в течение 15 мин при 25°C, и УФ-детектирование при 254 и 280 нм.

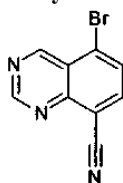
Препаративная ВЭЖХ.

Препаративную ВЭЖХ осуществляли с использованием колонки Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD™ 10 мкм (30×250 мм) или колонки Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (30×250 мм). Колонки использовали при скорости потока 60 мл/мин на системе Waters Prep LC 4000, оснащенной пробоотборной петлей (10 мл) и УФ/ВИД-детектором ISCO UA-6. Подвижную фазу извлекали из двух резервуаров с растворителями, содержащими (А) воду и (В) ацетонитрил квалификации "для ВЭЖХ". Для типичной препаративной работы использовали линейный градиент (например, 0-60% растворитель В в течение 60 мин).

### Примеры

Демонстрационные примеры, представленные ниже, предназначены для иллюстрации отдельных вариантов осуществления изобретения и не предназначены каким-либо образом ограничивать объем описания или формулы изобретения. Данные демонстрационные примеры описывают как синтез реагентов, используемых для получения гетероциклических карбоксамидных соединений, применимых для лечения гиперпролиферативных заболеваний, и получения гетероциклических хиназолиновых и хинолинкарбоксамидных соединений.

### Получение промежуточных соединений



Промежуточное соединение А. 5-Бром-хиназолин-8-карбонитрил.

Стадия 1. 8-Метилхиназолин-4(3Н)-он.

2-Амино-3-метилбензойную кислоту (100 г, 0.66 моль), ацетат формамида (206 г, 1.98 моль) и формамид (26 мл, 0.6600 моль) смешивали в 2 л Р.В, оснащенный механической мешалкой. Реакционную смесь нагревали при 160°C в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь охлаждали до КТ и разбавляли 2н. раствором NaOH (300 мл). После перемешивания при той же самой температуре в течение 15 мин, реакцию смесь нейтрализовали 1.5н. раствором HCl. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили в вакууме с получением (90 г, выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 12.21 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95-7.93 (dd, J=8.8, 7.9 Гц, 1H), 7.65-7.63 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.39-7.35 (t, J=15.2 Гц, 1H), 2.51 (s, 3H).

Стадия 2. 4-Хлор-8-метилхиназолин.

POCl<sub>3</sub> (300 мл) вносили в 2 л круглодонную колбу в атмосфере азота. К этому порциями добавляли 8-метилхиназолин-4(3Н)-он (45 г). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 120°C в течение 12 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь охлаждали до КТ и упаривали досуха при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в ДХМ (500 мл) и медленно гасили в ледяном растворе насыщенном K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при постоянном перемешивании. Затем органический слой отделяли и промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрированный в вакууме с получением (45 г, выход 90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 9.03 (s, 1H), 8.08-8.06 (dd, J=8.9, 8.4 Гц, 1H), 7.77-7.76 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.59-7.56 (d, J=15.5 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H).

Стадия 3. 8-Метилхиназолин.

К перемешиваемому раствору 4-хлор-8-метилхиназолина (45 г, 0.252 моль) в ДХМ (700 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> порциями добавляли п-толуолсульфонилгидразид (65.9 г, 0.353 моль). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 12 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения реакцию смесь охлаждали до КТ, растворитель упаривали досуха и полученный остаток повторно растворяли в EtOH (500 мл) и добавляли 2н. раствор NaOH (300 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. После подтверждения завершения с помощью ЖХМС, реакцию смесь охлаждали до КТ и экстрагировали с помощью МТВЕ (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток фильтровали с помощью колоночной хроматографии с использованием нейтрального силикагеля (60-120 меш) и смеси петролейный эфир/этилацетат в качестве элюента с получением (15 г, выход 27%) указанного в заголовке соединения в виде медленно плавящегося желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.54 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.97-7.94 (dd, J=8.8, 8.1 Гц, 1H), 7.87-7.84

(m, 1H), 7.65-7.62 (d, J=15.2 Гц, 1H), 2.67 (s, 3H).

Стадия 4. 5-Бром-8-метилхиназолин.

К раствору 8-метилхиназолина (10 г, 0.0694 моль) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 мл), порциями добавляли сульфат серебра (34.64 г, 0.1111 моль) при 0°C. К этому по каплям добавляли бром (4.4 мл, 0.0832 моль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ЖХМС при регулярных интервалах. По окончании 16 ч ЖХМС показывала 42% исходного вещества и 51% продукта. Реакционную смесь гасили с помощью льда и подщелачивали с помощью раствора NH<sub>4</sub>OH. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×500 мл), промывали водой и соляным раствором, органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрированный в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием нейтрализованного силикагеля (60-120 меш) и смеси петролейный эфир/этилацетат в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости (выход 51%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.60-9.58 (s, 1H), 9.40-9.38 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J=7.72 Гц, 1H), 7.77-7.75 (d, J=7.72 Гц, 1H), 2.62 (s, 3H).

Стадия 5. 5-Бром-8-(дибромметил)хиназолин.

К перемешиваемому раствору 5-бром-8-метилхиназолина (46 г, 0.206 моль) в CCl<sub>4</sub> (800 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>, добавляли N-Бромсукцинимид (80.4 г, 0.451 моль), а затем AIBN (6.74 г, 0.041 моль) при КТ. Затем реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ, отфильтровывали и промывали CCl<sub>4</sub>. Фильтрат концентрировали досуха с получением (61 г) указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости. Сырой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.73 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, J=8.0 4 Гц, 1H), 8.22-8.20 (d, J=8.04 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H).

Стадия 6. 5-Бром-хиназолин-8-карбальдегид.

К перемешиваемому раствору 5-бром-8-(дибромметил)хиназолин (61 г, сырая смесь) в ацетоне (500 мл) и воде (100 мл), порциями добавляли нитрат серебра (61 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата (3×500 мл). Органический слой промывали раствором 10% NaHCO<sub>3</sub>, водой и соляным раствором. Растворитель сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта с помощью ВЭЖХ (56%), (25 г, 65%) подвергали условиям преп. ВЭЖХ: колонка: Xterra, C18 (19×300 мм), 10 мкм, подвижная фаза: 0.1% ТФУ; В: MeOH к выделенному соединению. Полученное твердое вещество подщелачивали с помощью NH<sub>4</sub>OH и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой. Растворитель сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрированный в вакууме с получением (6.2 г) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) 11.14 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.30-8.27 (d, J=12.3 Гц, 2H).

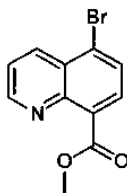
Стадия 7. 5-Бром-хиназолин-8-карбальдегидоксим.

К суспензионному раствору 5-бром-хиназолин-8-карбальдегида (2400.00 мг; 10.12 ммоль; 1.00 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (773.90 мг; 11.14 ммоль; 1.10 экв.), а затем триэтиламин (1.57 мл; 11.14 ммоль; 1.10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, ЖХМС показывала МС 270/272 (M+18). Реакционную смесь охлаждали, фильтрат промывали эфиром и собирали продукт 5-Бром-хиназолин-8-карбальдегидоксим 3000 мг, выход 117% (1H ЯМР показывала содержание 1 экв. HCl-соль триэтиламина).

Стадия 8. 5-Бром-хиназолин-8-карбонитрил.

К раствору 5-бром-хиназолин-8-карбальдегидоксима (3000.00 мг; 11.90 ммоль; 1.00 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли 2,4,6-трипропил[1,3,5,2,4,6]триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (10.42 мл; 17.85 ммоль; 1.50 экв.) 50% в ДМФА. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 45 мин, ЖХМС показывала основной пик (МС: 252/254, 234/236) и малый (МС: 208/209). Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, сушили и концентрировали с получением клейкого твердого вещества, которое промывали эфиром и собирали указанный в заголовке продукт (1665 мг, выход 59.6%).

ЖХ-МС (232/234 и 250/252).



Промежуточное соединение В. Метил 5-бромхинолин-8-карбоксилат.

Стадия 1. 5-Бром-8-метилхинолин.

К раствору 8-метилхинолин (30 г, 0.209 моль) в конц.  $H_2SO_4$  (300 мл) партиями добавляли сульфат серебра (97.98 г, 0.314 моль) при  $0^\circ C$ , а затем по каплям бром (10.74 мл, 0.209 моль) в течение 10 мин. После добавления брома, реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь гасили с помощью льда и подщелачивали с помощью раствора  $NH_4OH$  и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой, соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (43 г, выход 92.4%) в виде темно-коричневой жидкости. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8.97-8.96 (dd,  $J=4.16, 5.8$  Гц, 1H), 8.45-8.42 (dd,  $J=8.56, 10.2$  Гц, 1H), 7.81-7.79 (d,  $J=7.68$  Гц, 1H), 7.67-7.64 (dd,  $J=8.52, 12.64$  Гц, 1H), 7.53-7.51 (dd,  $J=7.64, 8.52$  Гц, 1H), 2.66 (s, 3H).

Стадия 2. 5-Бром-8-(дибромметил)хинолин.

К раствору 5-бром-8-метилхинолина (86 г, 0.387 моль) в  $CCl_4$  (700 мл) добавляли N-Бромсукцинимид (144 г, 0.813 моль), а затем бензоилпероксид (8.6 г) при КТ и реакцию смесь нагревали при  $90^\circ C$  в течение 12 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь фильтровали и концентрировали с получением (140 г, выход 95%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9.1-9.08 (dd,  $J=4.16, 5.8$  Гц, 1H), 8.59-8.57 (dd,  $J=8.56, 10.2$  Гц, 1H), 8.25-8.23 (d,  $J=8.04$  Гц, 1H), 8.16-8.11 (t,  $J=19.08$  Гц, 2H), 7.82-7.79 (dd,  $J=8.6, 12.8$  Гц, 1H).

Стадия 3. 5-Бромхинолин-8-карбальдегид.

К раствору 5-бром-8-(дибромметил)хинолина (75 г, 0.197 моль) в ацетоне (400 мл), воде (100 мл) партиями добавляли нитрат серебра (75 г) при  $0^\circ C$  в течение 10 мин и эту реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали с помощью МТВЕ (1000 мл). Органический слой промывали 10% раствором  $NaHCO_3$ , водой, соляным раствором и органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения не совсем белого твердого вещества (15 г, выход 32%).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11.272-11.27 (s, 1H), 9.17-9.15 (dd,  $J=4.2, 5.8$  Гц, 1H), 8.64-8.62 (dd,  $J=8.6, 10.3$  Гц, 1H), 8.17-8.15 (d,  $J=7.84, 1H$ ), 8.09-8.07 (d,  $J=7.88$  Гц, 1H), 7.85-7.82 (dd,  $J=8.64, 12.84$  Гц, 1H).

Стадия 4. 5-Бромхинолин-8-карбоновая кислота.

К раствору 5-бромхинолин-8-карбальдегида (10 г, 0.039 моль) в ТГФ (300 мл) добавляли водный  $NaOH$  (30 г), а затем партиями нитрат серебра (10.79 г, 0.0635 моль) при КТ в течение 10 мин и эту реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали. Твердое вещество черного цвета промывали ТГФ,  $MeOH$  и ДМФА (50 мл каждого), (примечание: продукт не был растворим ни в одном из этих растворителей. Фильтрат и промой были выброшены). Твердое вещество черного цвета сушили с получением указанного в заголовке соединения (сырое вещество 30 г). Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

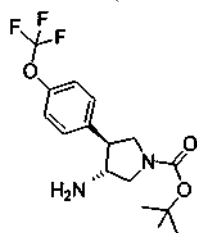
$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8.92-8.91 (dd,  $J=4.12, 5.8$  Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46-8.44 (dd,  $J=8.56, 10.2$  Гц, 1H), 7.83-7.81 (dd,  $J=7.6, 12.68$  Гц, 1H), 7.63-7.6 (dd,  $J=8.52, 12.68$  Гц, 1H), 7.46-7.44 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H).

Стадия 5. Метил 5-бромхинолин-8-карбоксилат.

К раствору 5-бромхинолин-8-карбоновая кислота (30 г, 0.119 моль, сырое вещество) в ДМФА (400 мл) добавляли карбонат калия (41.12 г, 0.297 моль) и  $MeI$  (22.3 мл, 0.357 моль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч и завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и упаривали. Реакционную смесь подщелачивали с помощью 10%  $NaHCO_3$  и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой, соляным раствором и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (4.6 г). ЖХМС: найденная масса ( $M^+$ , 268).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9.04-9.02 (dd,  $J=3.92, 5.68$  Гц, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.05-8.03 (d,  $J=7.72$  Гц, 1H), 7.87-7.86 (d,  $J=7.76$  Гц, 1H), 7.78-7.75 (dd,  $J=8.6, 12.8$  Гц, 1H), 3.91 (s, 3H).

Образец синтеза промежуточного соединения С (схема 4)



трет-Бутил 3-амино-4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилат (транс-рацемический). Стадия 1. 1-(3-трифторметоксифенил)-2-нитроэтанол.

Раствор 3-фторметоксибензальдегид (21.37 мл; 201.43 ммоль; 1.00 экв.) и нитрометан (13.06 мл; 241.71 ммоль; 1.20 экв.) в MeOH (40 мл) охлаждали до -10°C. Раствор NaOH (8.46 г; 211.50 ммоль; 1.05 экв.) в H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли в течение 10 мин, поддерживая температуру ниже -5°C. Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 15 мин, во время которых реакционный раствор отверждался, превращаясь в белое твердое вещество. Реакционную смесь подогрели до 0°C и разбавляли H<sub>2</sub>O (150 мл). При растворении всех твердых веществ добавляли HCl (4 M, 100 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (300 мл×2). Объединенные экстракты промывали соляным раствором и концентрировали для получения желаемого 1-(3-трифторметоксифенил)-2-нитроэтанола 34.8 г, выход 93%.

Стадия 2. 1-Трифторметокси-3-(E)-2-нитровинил)бензол.

N,N-Диметилпиридин-4-амин (2.30 г; 18.80 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-фторметоксифенил)-2-нитроэтанол (34.80 г; 187.95 ммоль) в ангидриде уксусной кислоты (35.53 мл; 375.90 ммоль) при 0°C, и перемешивали при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили, выливая её в энергично перемешиваемый насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> (400 мл). Желаемое промежуточное соединение экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Органические экстракты промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением желаемого 1-трифторметокси-3-(E)-2-нитровинил)бензола (26.0 г, выход 83%).

Стадия 3. Транс-1-Бензил-3-(3-трифторметоксифенил)-4-нитропирролидин.

N-бензил-1-метокси-N-[(триметилсилил)метил]метанамин добавляли к раствору 1-трифторметокси-3-(E)-2-нитровинил)бензола (6.00 г; 35.90 ммоль) в ДХМ (50 мл). Реакционный раствор охлаждали до 0°C, по каплям добавляли ТФУ (0.30 мл; 3.95 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор промывали H<sub>2</sub>O и соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на системе Biotage (340 г колонка), элюируя градиентом 5% EtOAc в гексане с получением желаемого продукта (5.5 г, выход 51%).

Стадия 4. Транс-1-бензил-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-3-иламин.

Транс-1-бензил-3-(3-трифторметоксифенил)-4-нитропирролидин (5.50 г; 18.31 ммоль) растворяли в MeOH (300 мл). Добавляли NH<sub>3</sub> (30 мл, 2.0 M в MeOH) и раствор пропускали через H-cube (поток 1.5 мин/мин, полный H<sub>2</sub>, при 50°C). Реакционный раствор концентрировали с получением (транс-1-бензил-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-3-иламина (4.6 г, выход 92%).

Стадия 5. 2-(Триметилсилил)этил [транс-1-бензил-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-3-ил]карбамат.

1-([2-(Триметилсилил)этокси]карбонил)окси)пирролидин-2,5-дион (4.5 г; 17.37 ммоль) добавляли к раствору транс-1-бензил-4-(3-трифторметоксифенил) пирролидин-3-амина (4.5 г; 16.87 ммоль) и DIEA (4.5 мл; 25.30 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч при КТ. Реакционный раствор промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на системе Biotage, элюируя градиентом 30-60% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (6.0 г, выход 99%).

Стадия 6. 2-(Триметилсилил)этил [транс-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-3-ил]карбамат.

AcOH (2 мл) добавляли к раствору 2-(триметилсилил)этил [транс-бензил-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-3-ил]карбамата (2.50 г; 6.03 ммоль) в EtOH (150 мл). Затем добавляли Pd/C (1.25 г, мокрый, 10% Pd), и реакционную смесь помещали на встряхиватель Парра (60 фунт/кв.дюйм), и осуществляли реакцию в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1.96 г, количественный выход).

Стадия 7. трет-Бутил транс-3-(3-трифторметоксифенил)-4-([2-(триметилсилил)этокси]карбонил)-амино)пирролидин-1-карбоксилат.

Ди-трет-бутил дикарбонат (1.27 г; 5.82 ммоль) добавляли к раствору 2-(триметилсилил)этил [транс-4-(3-фторметоксифенил)пирролидин-3-ил]карбамата (1.80 г; 5.55 ммоль) и DIEA (2.2 мл; 12.26 ммоль) в ДХМ (100 мл) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали на системе Biotage, элюируя градиентом 20-60% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения 2.0 г, выход 85%.

Стадия 8. трет-Бутил 3-амино-4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилат (транс-рацемический).

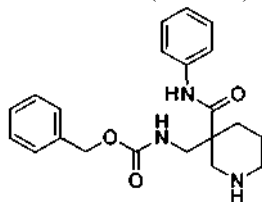
трет-Бутил транс-3-(3-трифторметоксифенил)-4-([2-(триметилсилил)этокси]карбонил)амино)-пирролидин-1-карбоксилат (2.4 г; 5.76 ммоль) и N,N,N-трибутилбутан-1-аминийфторид (20.00 мл; 1.00 M; 20.00 ммоль) растворяли в MeOH и перемешивали в течение ночи при КТ. Сырой продукт очищали на системе Biotage, элюируя градиентом 5-10% MeOH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (1.61 г, выход 79%).

ЖХ-МС (M + H=346, наблюд.=347).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 (s, 9H), 1.55 (s, 1H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.35-7.36 (m,

1Н).

Образец синтеза промежуточного соединения D (схема 6)



Бензил ((3-(фенилкарбамоил)пиперидин-3-ил)метил)карбамат (рацемический).

Стадия 1. 3-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-пиперидин-3-карбоновая кислота.

К гидроклориду 3-(бензилоксикарбониламинометил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (2000.00 мг; 6.08 ммоль; 1.00 экв.) в DME (60 мл) добавляли DIEA (3.82 мл; 21.29 ммоль; 3.50 экв.). После перемешивания в течение 15 мин, добавляли 2,5-диоксо-пирролидин-1-иловый эфир 3-триметилсиланилпропионовой кислоты (1628.18 мг; 6.69 ммоль; 1.10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли ещё 50 мл DME к реакционному раствору, затем промывали 1% лимонной кислотой, соляным раствором, сушили и концентрировали с получением остатка, который чистая МС показывала как указанное в заголовке соединение (2462 мг, выход 85%), которое использовали без очистки на следующей стадии реакции.

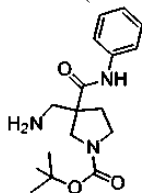
Стадия 2. 2-(триметилсилил)этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-3-(фенилкарбамоил)-пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 3-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-пиперидин-3-карбоновая кислоты (2462.00 мг; 5.64 ммоль; 1.00 экв.) в DCE (4.0 мл) добавляли бис-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фосфиновый хлорид (1435.59 мг; 5.64 ммоль; 1.00 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при КТ, добавляли DIEA (1.52 мл; 8.46 ммоль; 1.50 экв.) и фениламин (525.18 мг; 5.64 ммоль; 1.00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. В реакционную смесь добавляли 50 мл ДХМ, промывали соляным раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергли колонке SNAP (100 г) для очистки, элюировали 20-50% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (2600 мг, выход 90.1%).

Стадия 3. Бензил ((3-(фенилкарбамоил)пиперидин-3-ил)метил)карбамат.

Реакционную смесь 2-(триметилсилил)этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-3-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (1200.00 мг; 2.35 ммоль; 1.00 экв.) и TBAF (10.00 мл; 9.38 ммоль; 4.00 экв.) в ТГФ перемешивали при КТ в течение ночи. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 69.6%).

Образец синтеза промежуточного соединения E (схема 5)



трет-Бутил 3-аминометил-3-фенилкарбамоилпирролидин-1-карбоксилат (рацемический).

Стадия 1. 1-трет-Бутиловый эфир 3-(Бензилоксикарбониламинометил)пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Реакционную смесь 3-(бензилоксикарбониламинометил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, гидроклорида (2000.00 мг; 6.35 ммоль; 1.00 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (1.77 мл; 8.26 ммоль; 1.30 экв.) суспендировали в t-BuOH (25.00 мл) и затем обрабатывали водным 2н. NaOH (3.97 мл; 7.94 ммоль; 1.25 экв.). Реакционную смесь подогревали до 75°C (наблюдалось незамедлительное бурное вспенивание) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и сушили с получением 1-трет-бутилового эфира 3-(бензилоксикарбониламинометил)пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (2200 мг, 89.4%).

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 3-(бензилоксикарбониламинометил)-3-фенилкарбамоилпирролидин-1-карбоновой кислоты.

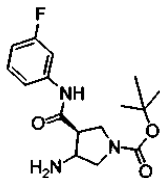
К раствору 1-трет-бутилового эфира 3-(бензилоксикарбониламинометил)пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (2200.00 мг; 5.81 ммоль; 1.00 экв.) в DCE (40.0 мл), добавляли бис-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фосфиновый хлорид (1627.95 мг; 6.40 ммоль; 1.10 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли DIEA (1.25 мл; 6.98 ммоль; 1.20 экв.) и фениламин (595.55 мг; 6.40 ммоль; 1.10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли ДХМ (100 мл). Раствор промывали соляным раствором, сушили и концентрировали с получением сырого продукта, который под-

вергали системе Biotage для очистки (20-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1800 мг, 68.3%).

Стадия 3. трет-Бутил 3-аминометил-3-фенилкарбамоилпирролидин-1-карбоксилат.

К трет-бутиловому эфиру 3-(бензилоксикарбониламинометил)-3-фенилкарбамоилпирролидин-1-карбоновой кислоты (1200.00 мг; 2.65 ммоль; 1.00 экв.) в 30 мл метанола добавляли формиат аммония (1668.40 мг; 26.46 ммоль; 10.00 экв.) и 1.2 г 10%Pd/C (мокрый). Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого вещества, которое растворяли в ДХМ и промывали 5% NaHCO<sub>3</sub> соляным раствором, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, 97%).

Образец синтеза промежуточного соединения F (схема 3)



трет-Бутил 3-амино-4-((3-фторфенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (рацемический).

Стадия 1. 1-трет-Бутиловый, 3-этиловый диэфир 4-(2-триметилсиланилэтоксикарбониламино)-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты.

Реакционную смесь 1-трет-бутилового, 3-этилового диэфира 4-(2-триметилсиланилэтоксикарбониламино)пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (4443.00 мг; 11.04 ммоль; 1.00 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (1389.45 мг; 33.11 ммоль; 3.00 экв.) в воде (16.50 мл) и MeOH (16.50 мл) перемешивали при 45°C в течение ночи. После удаления части растворителей, смесь экстрагировали с помощью ДХМ, промывали 5% лимонной кислотой, затем соляным раствором, сушили и концентрировали с получением светло-желтого масла в качестве указанного в заголовке соединения (3200 мг, 77.4%).

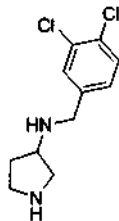
Стадия 2. трет-Бутиловый сложный эфир 3-(3-фтор-фенилкарбамоил)-4-(2-триметилсиланилэтоксикарбониламино)пирролидин-1-карбоновой кислоты.

К раствору 1-трет-бутилового сложного эфира 4-(2-триметилсиланилэтоксикарбониламино)пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (3200.00 мг; 8.54 ммоль; 1.00 экв.) в DCE (40.0 мл), добавляли бис-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фосфиновый хлорид (2392.68 мг; 9.40 ммоль; 1.10 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли DIEA (1.69 мл; 9.40 ммоль; 1.10 экв.) и 3-фтор-фениламин (1044.40 мг; 9.40 ммоль; 1.10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 45°C. Реакционный раствор разбавляли EtOAc, промывали, сушили и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали колонке SNAP (100 г) для очистки (элюировали 20-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1700 мг, 42.5%).

Стадия 3. трет-Бутил 3-амино-4-(3-фтор-фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат.

К трет-бутиловому сложному эфиру 3-(3-фтор-фенилкарбамоил)-4-(2-триметилсиланилэтоксикарбониламино)пирролидин-1-карбоновой кислоты (1700.00 мг; 3.64 ммоль; 1.00 экв.) добавляли TBAF (2851.67 мг; 10.91 ммоль; 3.00 экв.) (1.0 М в ТГФ, 11 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, промывали соляным раствором, затем 5% NaHCO<sub>3</sub>, соляным раствором, сушили и концентрировали с получением сырого вещества, к которому добавляли эфир (5 мл). Осажденное белое твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 60.4%).

Образец синтеза промежуточного соединения G (схема 7)



N-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-3-амин (рацемический).

Стадия 1. трет-Бутил 3-((3,4-дихлорбензил)амино)пирролидин-1-карбоксилат.

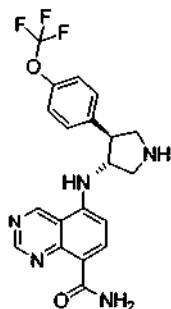
Раствор трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (1.5 г; 8.05 ммоль; 1.00 экв.) и 3,4-дихлорбензальдегида (1339.00 мг; 7.65 ммоль; 0.95 экв.) в метаноле (10.00 мл) и уксусной кислоты (1.00 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, затем добавляли цианоборгидрид натрия (9.66 мл; 9.66 ммоль; 1.20 экв.). Реакционную смесь перемешивали еще 12 дополнительных часов при температуре окружающей среды, после чего реакцию гасили, выливая её в водный аммиак (30 мл). Полученный неорганический осадок отфильтровывали, и промывали дихлорметаном (50 мл). Органический слой отделяли и оставшийся водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором (50 мл),

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали с помощью флеш-хроматографии с использованием силиконовой колонки с градиентом этилацетата в гексанах с получением желаемого промежуточного соединения, трет-бутил 3-((3,4-дихлорбензил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (2.47 г; 7.16 ммоль; 88.9%), в виде чистого вязкого масла. ЖХ-МС (M+N=346, наблюд.=288 (M-57)).

Стадия 2. N-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-3-амин.

К раствору трет-бутил 3-((3,4-дихлорбензил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг; 0.29 ммоль; 1.00 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.04 мл; 0.58 ммоль; 2.00 экв.). Реакционную колбу оснащали входным отверстием для аргона и перемешивали до полного прекращения реакции, как устанавливалось с помощью ТСХ (10% метанол в дихлорметане). По завершению, раствор концентрировали в вакууме до получения сухого остатка, затем вносили дихлорметан и концентрировали (x 3) с получением желаемого промежуточного соединения G в виде соли ТФУ в количественном выходе. ЖХ-МС (M+N=246, наблюд.=246).

Иллюстрационные примеры соединений в соответствии с формулой (I)



Пример 1. 5-((4-(4-(Трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический).

Стадия 1. трет-Бутил 3-((8-циано-хиназолин-5-ил)амино)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилат (транс-рацемический).

Реакционную смесь промежуточного соединения А (100.00 мг; 0.43 ммоль; 1.00 экв.), трет-бутил 3-амино-4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (транс-рацемического) (155.38 мг; 0.45 ммоль; 1.05 экв.) и DIEA (0.15 мл; 0.85 ммоль; 2.00 экв.) в NMP (2 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 56.8%).

Стадия 2. трет-Бутил 3-((8-карбамоилхиназолин-5-ил)амино)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилат (транс-рацемический).

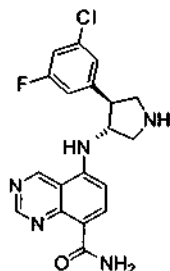
трет-Бутил 3-(8-циано-хиназолин-5-иламино)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилат (100.00 мг; 0.20 ммоль; 1.00 экв.) перемешивали с водным 2.0 М NaOH (1 мл; 2.00 ммоль; 10.00 экв.) и водным 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.19 мл; 2.00 ммоль; 10.00 экв.) в ДМСО (8 мл) при 40°C в течение ночи. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 56.0%).

Стадия 3. 5-((4-(4-(Трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический).

К 58.0 мг трет-бутил 3-((8-карбамоилхиназолин-5-ил)амино)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (транс-рацемического) добавляли 1 мл метанола и 1 мл 4.0 М HCl в диоксане. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворителя удаляли с получением сырого продукта, который обрабатывали ацетонитрилом с получением примера 1 (42 мг) в виде соли HCl. ЖХ-МС (M+N=418, наблюд.=418).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО) δ 10.12 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.32 (1s, 1H), 8.49-8.51 (d, 2H), 8.05-8.07 (d, 1H), 7.67-7.70 (d, 2H), 7.38-7.40 (d, 2H), 6.72-6.7 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 3.77-3.81 (m, 3H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.20 (s, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 23 нМ.

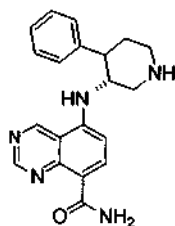


Пример 2. 5-((4-(3-Хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-

рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с трет-бутил 3-амино-4-(3-хлор-5-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (транс-рацемическим). ЖХ-МС (M+N=386, наблюд.=386/388).

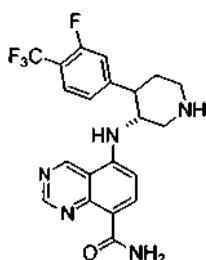
p70S6K IC<sub>50</sub>: 160 нМ.



Пример 3. 5-((4-Фенилпиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с трет-бутил 3-амино-4-фенилпиперидин-1-карбоксилатом (транс-рацемическим). ЖХ-МС. (M+N=348, наблюд.=348).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 4.1 нМ.

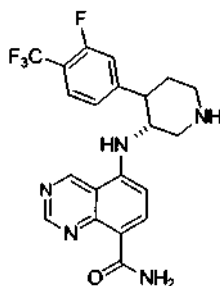


Пример 4. 5-((4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с трет-бутил 3-амино-4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилатом (транс-рацемическим). ЖХ-МС. (M+N=434, наблюд.=434).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО) δ 9.85 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.24-9.26 (d, 2H), 8.50-8.52 (d, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.47-7.49 (d, 1H), 7.29-7.30 (d, 1H), 6.88-6.90 (d, 1H), 4.50-4.55 (d, 1H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.12-3.14 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.30-2.35 (m, 1H).

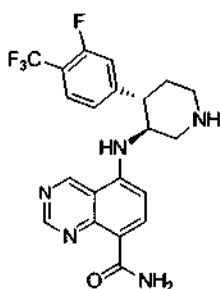
p70S6K IC<sub>50</sub>: 5.9 нМ.



Пример 5. 5-(((3R)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный, один из энантимеров примера 4 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной хроматографии примера 4. ЖХ-МС (M+N=434, наблюд.=434).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 9.9 нМ.

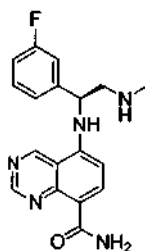


Пример 6. 5-(((3S,4S)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-

карбоксамид (хиральный, второй энантиомер примера 4 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной хроматографии примера 4. ЖХ-МС (M+N=434, наблюд.=434).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 54 нМ.

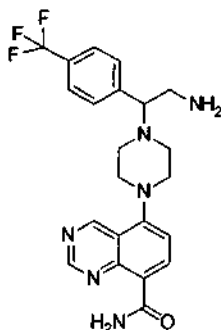


Пример 7. (S)-5-((1-(3-фторфенил)-2-(метиламино)этил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный).

Реакционную смесь соединения А (100.00 мг; 0.43 ммоль; 1.00 экв.), N-[(S)-2-амино-2-(3-фторфенил)этил]-4-нитро-бензолсульфонамида (152.24 мг; 0.45 ммоль; 1.05 экв.) и DIEA (0.15 мл; 0.85 ммоль; 2.00 экв.) в NMP (1 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали и затем выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc и промывали соляным раствором, сушили и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали колонке SNAP (25 г, элюировали 20-80% EtOAc в гексане) с получением N-[(S)-2-(8-циано-хиназолин-5-иламино)-2-(3-фтор-фенил)этил]-N-метил-4-нитро-бензолсульфонамида (120 мг).

К перемешиваемому раствору N-[(S)-2-(8-циано-хиназолин-5-иламино)-2-(3-фтор-фенил)этил]-N-метил-4-нитро-бензолсульфонамида (120.00 мг; 0.24 ммоль; 1.00 экв.) в ДМСО (8 мл) добавляли водный 2.0 М NaOH (0.59 мл; 1.18 ммоль; 5.00 экв.) и водный 35% пероксид водорода (0.14 мл; 1.42 ммоль; 6.00 экв.) и продолжали перемешивание при 40°C в течение ночи. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта, который затем добавляли в ацетонитрил (2 мл), тиофенол (0.1 мл), CsCO<sub>3</sub> (200 мг), и перемешивали при 40°C в течение ночи. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта. ЖХ-МС (M+N=434, наблюд.=434).

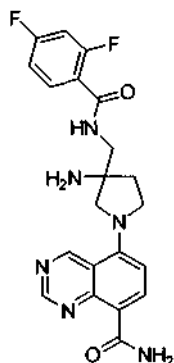
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 8. 5-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 7 путем реакции сочетания с 4-нитро-N-(2-(пиперазин-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бензолсульфонамидом, с последующим гидролизом и снятием защиты. ЖХ-МС. (M+N=445, наблюд.=445).

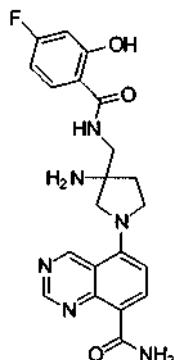
p70S6K IC<sub>50</sub>: 210 нМ.



Пример 9. 5-(3-Амино-3-((2,4-дифторбензамидо)метил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с N-((3-аминопирролидин-3-ил)метил)-2,4-дифторбензамид, с последующим гидролизом нитрилов. ЖХ-МС (M+N=427, наблюд.=427).

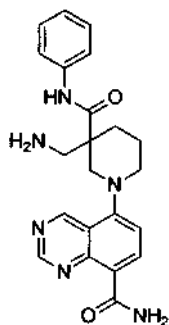
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 10. 5-(3-Амино-3-((4-фтор-2-гидроксибензамидо)метил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта из синтеза примера 9. ЖХ-МС (M+N=425, наблюд.=425).

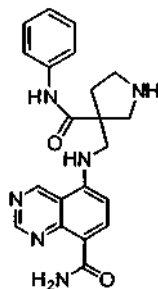
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 11. 5-(3-(Аминометил)-3-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с бензил ((3-(фенилкарбамоил)пиперидин-3-ил)метил)карбаматом, с последующим гидролизом и снятием защиты. ЖХ-МС (M+N=404, наблюд.=405).

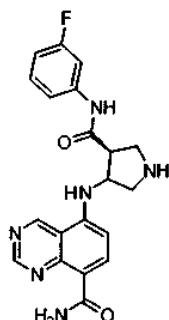
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 12. 5-(((3-(Фенилкарбамоил)пирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с трет-бутил 3-(аминометил)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилатом (рацемический). ЖХ-МС (M+N=390, наблюд.=391).

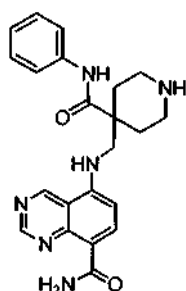
p70S6K IC<sub>50</sub>: 650 нМ.



Пример 13. 5-((4-((3-Фторфенил)карбамоил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с трет-бутил 3-амино-4-((3-фторфенил)карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилатом (транс-рацемический). ЖХ-МС (M+N=395, наблюд.=395).

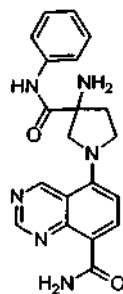
p70S6K IC<sub>50</sub>: 290 нМ.



Пример 14. 5-(((4-(Фенилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-(триметилсилил)этил 4-(аминометил)-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилатом (рацемический). ЖХ-МС (M+N=404, наблюд.=405).

p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 15. 5-(3-Амино-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с трет-бутил (3-(фенилкарбамоил)пирролидин-3-ил)карбаматом (рацемический). ЖХ-МС (M+N=377, наблюд.=377).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 2300 нМ.



Пример 16. (S)-5-((1-(3-фторфенил)-2-(метиламино)этил)амино)хинолин-8-карбоксамид (хиральный).

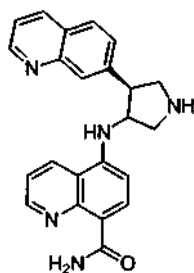
Реакционную смесь метилового эфира 5-бром-хинолин-8-карбоновой кислоты (600.00 мг; 2.25 ммоль; 1.00 экв.), N-[(S)-2-Амино-2-(3-фтор-фенил)этил]-N-метил-4-нитро-бензолсульфонамида (876.48

мг; 2.48 ммоль; 1.10 экв.), фосфата калия, трёхосновного (957.26 мг; 4.51 ммоль; 2.00 экв.), дициклогексил-(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфана (214.99 мг; 0.45 ммоль; 0.20 экв.), палладия (+2) ацетата (50.62 мг; 0.23 ммоль; 0.10 экв.) и толуола (5 мл) в микроволновой трубке перемешивали при 100°C в течение ночи. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия) с получением метилового эфира (S)-5-{1-(3-фтор-фенил)-2-[метил(4-нитро-бензолсульфонил)амино]этиламино}-хинолин-8-карбоновой кислоты (250 мг). ЖХ-МС (M+N=339,наблюд.=339).

В вышеуказанный метиловый эфир (250.00 мг; 0.46 ммоль; 1.00 экв.) добавляли 7.0 М аммиак в MeOH (15.00 мл), перемешивали при 50°C в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-5-{1-(3-фтор-фенил)-2-[метил-(4-нитро-бензолсульфонил)амино]этиламино}хинолин-8- карбоксамида, который растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли бензолтиол (204.58 мг; 1.86 ммоль; 4.00 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (605.00 мг; 1.86 ммоль; 4.00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После обработки остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 16 (30 мг, 19%).

ЖХ-МС (M+N=339, наблюд.=339).

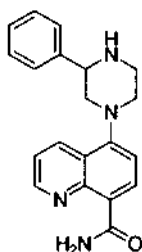
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 17. 5-((-4-(Хинолин-7-ил)пирролидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (транс-рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 16 путем сочетания метил 5-бром-хиназолин-8-карбоксилата с трет-бутил 3-амино-4-(хинолин-7-ил)пирролидин-1-карбоксилатом (транс-рацемический), превращения метилового сложного эфира в амид с NH<sub>3</sub> в MeOH, с последующим снятием защиты N-Вос с получением примера 17. ЖХ-МС (M+N=384, наблюд.=384).

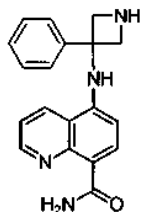
p70S6K IC<sub>50</sub>: 190 нМ.



Пример 18. 5-(3-Фенилпиперазин-1-ил)хинолин-8-карбоксамида (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 16 путем сочетания метил 5-бром-хиназолин-8-карбоксилата с трет-бутил 2-фенилпиперазин-1-карбоксилатом, превращения метилового сложного эфира в амид с NH<sub>3</sub> в MeOH, с последующим снятием защиты N-Вос с получением примера 18. ЖХ-МС. (M+N=333, наблюд.=333).

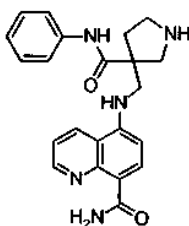
p70S6K IC<sub>50</sub>: 670 нМ.



Пример 19. 5-((3-Фенилазетидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 16 путем сочетания метил 5-бром-хиназолин-8-карбоксилата с трет-бутил 3-амино-3-фенилазетидин-1-карбоксилатом (рацемический), превращения метилового сложного эфира в амид с NH<sub>3</sub> в MeOH, с последующим снятием защиты N-Вос с получением примера 19. ЖХ-МС (M+N=319, наблюд.=319).

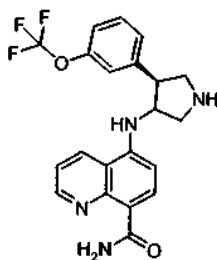
p70S6K IC<sub>50</sub>: > 1000 нМ.



Пример 20. 5-(((3-(Фенилкарбамоил)пирролидин-3-ил)метил)амино)хинолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 16 путем сочетания метил 5-бром-хинолин-8-карбоксилат с трет-бутил 3-(аминометил)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилатом (рацемический), превращения метилового сложного эфира в амид с  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ , с последующим снятием защиты N-Вос с получением примера 20. ЖХ-МС ( $\text{M}+\text{H}=390$ , наблюд.=390).

p70S6K  $\text{IC}_{50}$ : > 1000 нМ.

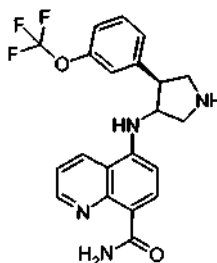


Пример 21. 5-((-4-(3-(Трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (рацемический транс).

Реакционную смесь трет-бутилового сложного эфира 5-Бром-хинолин-8-карбонитрила (200.00 мг; 0.86 ммоль; 1.00 экв.), (3-амино-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (0.41 мл; 1.03 ммоль; 1.20 экв.) (транс-рацемический), натрий; 2-метил-пропан-2-олат (181.43 мг; 1.89 ммоль; 2.20 экв.), и дициклогексил-(2',4',6'-триизопропил-бифенил-2-ил)фосфан (122.73 мг; 0.26 ммоль; 0.30 экв.) в толуол (5 мл) в микроволновой трубке дегазировали, с последующим добавлением  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (74.02 мг; 0.13 ммоль; 0.15 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при КТ, помещали в микроволновую печь при  $100^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в ДМСО, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия, 70-75% ацетонитрил в воде) с получением трет-бутилового эфира 3-(8-циано-хинолин-5-иламино)-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (транс-рацемический) (150 мг, 35%).

Реакционную смесь трет-бутилового эфира 3-(8-Циано-хинолин-5-иламино)-4-(3-трифторметоксифенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (транс-рацемический) (136.00 мг; 0.27 ммоль; 1.00 экв.) в концентрированной сульфатной кислоте (2.00 мл; 37.52 ммоль; 137.53 экв.) нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали и выливали в дробленый лед. Твердый гидроксид натрия добавляли для установление значения pH 9. Отделенное масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 21 (15 мг). ЖХ-МС ( $\text{M}+\text{H}=417$ , наблюд.=417).

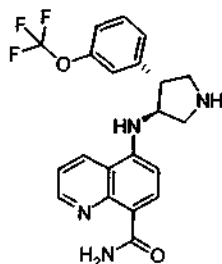
p70S6K  $\text{IC}_{50}$ : 22 нМ.



Пример 22. 5-(((4S)-4-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (хиральный, 1-й энантиомер примера 21 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной хроматографии рацемического примера 21. ЖХ-МС ( $\text{M}+\text{H}=417$ , наблюд.=417).

p70S6K  $\text{IC}_{50}$ : 31 нМ.

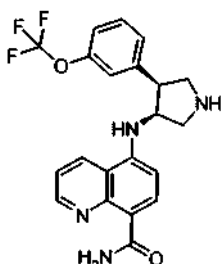


Пример 23. 5-(((3S,4R)-4-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (хиральный, 2-й энантиомер примера 21 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной хроматографии рацемического примера 21. ЖХ-МС (M+N=417, наблюд.=417).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО) δ 9.92 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, 1H), 7.98-8.00 (d, 1H), 7.30-7.32 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.80-6.82 (d, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.30 (t, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H).

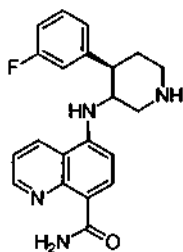
p70S6K IC<sub>50</sub>: 690 нМ.



Пример 24. 5-((-4-(3-(Трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (рацемический цис).

Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта из синтеза примера 21. ЖХ-МС. (M+N=417, наблюд.=417).

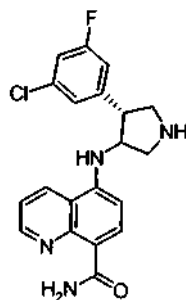
p70S6K IC<sub>50</sub>: 23 нМ.



Пример 25. 5-((4-(3-Фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (рацемический транс).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 16 путем сочетания метил 5-бром-хинолин-8-карбоксилата с трет-бутил 3-амино-4-(3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (транс-рацемический), превращения метилового сложного эфира в амид с NH<sub>3</sub> в MeOH, с последующим снятием защиты N-Вос с получением примера 25. ЖХ-МС (M+N=365, наблюд.=365).

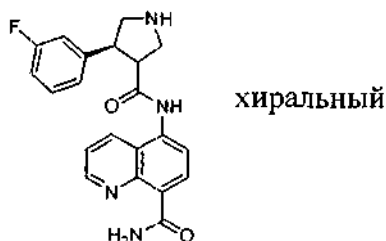
p70S6K IC<sub>50</sub>: 520 нМ.



Пример 26. 5-(((4R)-4-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (рацемический транс).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 16 путем сочетания метил 5-бром-хиназолин-8-карбоксилата с трет-бутил 3-амино-4-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилатом (транс-рацемический), превращения метилового сложного эфира в амид с  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ , с последующим снятием защиты N-Вос с получением примера 26. ЖХ-МС. ( $M+H=385$ , наблюд.=384/386).

$p70S6K$   $IC_{50}$ : 350 нМ.

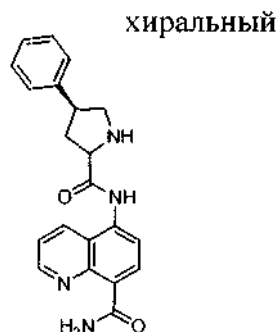


Пример 27. 5-((4S)-4-(3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамидо)хинолин-8-карбоксамид (хиральный, абсолютно).

Реакционную смесь 5-амино-хинолин-8-карбонитрила (1000.00 мг; 4.29 ммоль; 1.00 экв.) в серной кислоте (5.00 мл; 93.80 ммоль; 21.86 экв.) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, выливали в лед и нейтрализованный 2н. гидроксидом натрия до значения pH 9. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 5-аминохинолин-8-карбоксамид (800 мг, выход 74.3%).

К раствору трет-бутил (3R,4S)-4-(3-фтор-фенил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (125.00 мг; 0.40 ммоль; 1.00 экв.) в DCE (4.0 мл) добавляли бис-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фосфиновый хлорид (102.87 мг; 0.40 ммоль; 1.00 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при КТ добавляли DIEA (0.15 мл; 0.81 ммоль; 2.00 экв.) и 5-аминохинолин-8-карбоксамид (75.65 мг; 0.40 ммоль; 1.00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $60^\circ\text{C}$ . Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (4S)-трет-бутил 3-((8-карбамоилхинолин-5-ил)карбамоил)-4-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата, в который добавляли 1 мл 4.0 М HCl и 1 мл метанола, перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализованный до значения pH 7 и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 27. ( $M+H=479$ , наблюд.=479).

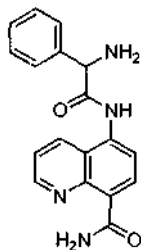
$p70S6K$   $IC_{50}$ : >1000 нМ.



Пример 28. 5-((4S)-4-фенилпирролидин-2-карбоксамидо)хинолин-8-карбоксамид (хиральный, абсолютно).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 27 путем сочетания 5-аминохинолин-8-карбоксамид с (4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенилпирролидин-2-карбоновой кислотой, с последующим удалением защитной группы с получением примера 28. ЖХ-МС. ( $M+H=361$ , наблюд.=361).

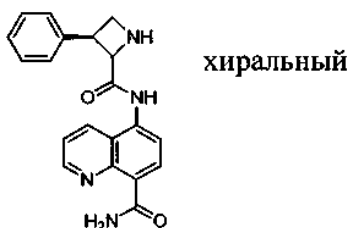
$p70S6K$   $IC_{50}$ : 578 нМ.



Пример 29. 5-(2-Амино-2-фенилацетидамо)хинолин-8-карбоксамид (рацемический).

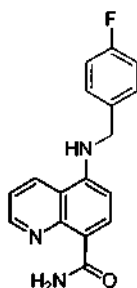
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 27 путем сочетания 5-аминохинолин-8-карбоксамид с 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-

2-фенилуксусной кислотой, с последующим удалением защитной группы с получением примера 29. ЖХ-МС (M+H=321, наблюд.=321).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



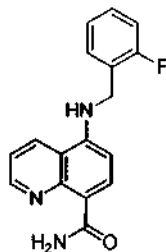
Пример 30. 5-((3S)-3-фенилазетидин-2-карбоксамидо)хинолин-8-карбоксамид (хиральный, абсолютно).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 27, путем сочетания 5-аминохинолин-8-карбоксамид с (3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фенилазетидин-2-карбоновой кислотой, с последующим снятием защиты Boc с получением примера 30. ЖХ-МС (M+H=347, наблюд.=347).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



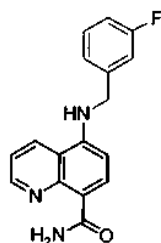
Пример 31. 5-(4-Фторбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.

К раствору 5-аминохинолин-8-карбоксамид (120 мг, 0.64 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) добавляли 4-фторбензилбромид (242.34 мг, 1.28 ммоль) и карбонат калия (531.56 мг, 3.85 ммоль). Суспензию нагревали при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляли MeOH (4 мл) и твердое вещество фильтровали. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением примера 31 (90 мг). ЖХ-МС (M+H=296, наблюд.=296).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 875 нМ.



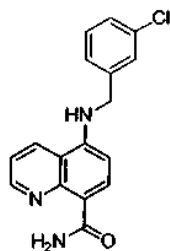
Пример 32. 5-(2-Фторбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (M+H=296, наблюд.=296).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 33. 5-(3-Фторбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.

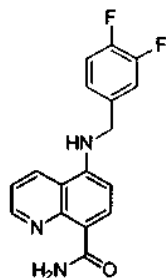
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (M+H=296, наблюд.=296).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 369 нМ.



Пример 34. 5-(3-Хлорбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=312, наблюд.=312).

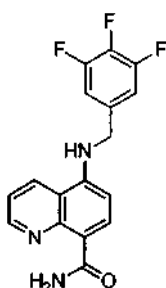
p70S6K IC<sub>50</sub>: 140 нМ.



Пример 35. 5-(3,4-Дифторбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=314, наблюд.=314).

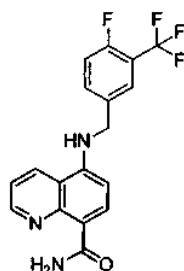
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 36. 5-(3,4,5-Трифторбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=332, наблюд.=332).

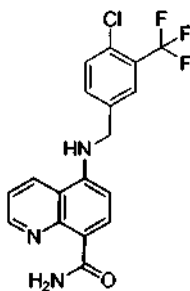
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



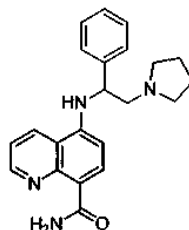
Пример 37. 5-(4-Фтор-3-трифторметилбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=364, наблюд.=364).

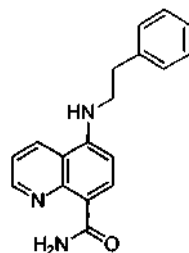
p70S6K IC<sub>50</sub>: 695 нМ.



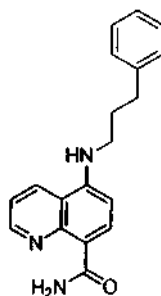
Пример 38. 5-(4-Хлор-3-трифторметилбензиламино)хинолин-8-карбоксамид.  
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=380, наблюд.=380).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



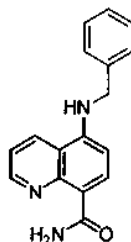
Пример 39. 5-((1-Фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)хинолин-8-карбоксамид.  
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=361, наблюд.=361).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 40. 5-(Фенилэтиламино)хинолин-8-карбоксамид.  
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=292, наблюд.=292).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.

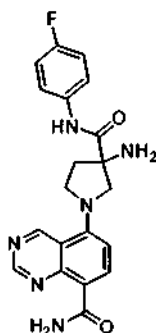


Пример 41. 5-(Фенилпропиламино)хинолин-8-карбоксамид.  
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 31. ЖХ-МС (М+Н=306, наблюд.=306).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: >1000 нМ.



Пример 42. 5-(Бензиламино)хинолин-8-карбоксамид.  
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для полу-

чения примера 31. ЖХ-МС (M+N=278, наблюд.=278).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 680 нМ.

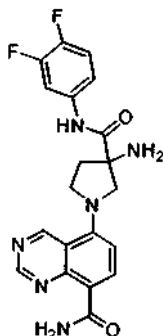


Пример 43. 5-[3-Амино-3-[(4-фторфенил)карбамоил]пирролидин-1-ил]хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 3-амино-N-(4-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=395, наблюд.=395).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13.03 (s, 0H), 9.76 (d, J=13.4 Гц, 2H), 9.24-9.17 (m, 1H), 8.54 (t, J=9.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=9.0, 5.0 Гц, 2H), 7.55 (d, J=4.1 Гц, 1H), 7.17 (dd, J=16.2, 7.4 Гц, 2H), 6.88 (t, J=8.2 Гц, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.11 (dd, J=16.7, 9.7 Гц, 1H), 3.68 (d, J=10.4 Гц, 1H), 2.08 (t, J=8.5 Гц, 1H), 1.45-1.18 (m, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 1200 нМ.



Пример 44. 5-(3-Амино-3-((3,4-дифторфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 3-амино-N-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=413, наблюд.=413).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.79-9.71 (m, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.93 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Гц, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.41 (dd, J=19.7, 9.1 Гц, 1H), 6.89 (d, J=9.0 Гц, 1H), 4.31 (d, J=10.3 Гц, 1H), 4.10 (dd, J=16.5, 9.7 Гц, 1H), 3.78 (t, J=8.0 Гц, 1H), 3.68 (d, J=10.3 Гц, 1H), 2.08 (t, J=8.5 Гц, 1H).

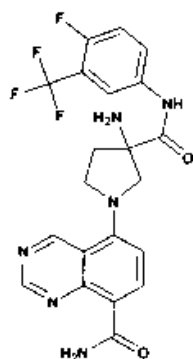
p70S6K IC<sub>50</sub>: 1300 нМ.

Пример 45. 5-(3-Амино-3-((3-фторфенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 3-амино-N-(3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=395, наблюд.=395).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13.48 (s, 1H), 9.76 (d, J=13.6 Гц, 2H), 9.21 (d, J=6.6 Гц, 1H), 8.55 (t, J=9.0 Гц, 1H), 7.74 (d, J=11.4 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=28.9, 10.7 Гц, 2H), 7.42-7.26 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.96-6.76 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.31 (dd, J=19.8, 11.2 Гц, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 3.69 (d, J=10.3 Гц, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 2000 нМ.

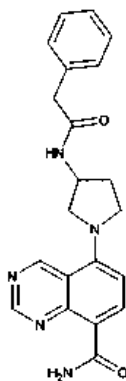


Пример 46. 5-(3-Амино-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 3-амино-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбоксамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=395, наблюд.=395).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.81-9.68 (m, 2H), 9.21 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.56 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.27 (dd, J=6.4, 2.6 Гц, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.60-7.46 (m, 2H), 6.88 (t, J=8.2 Гц, 1H), 4.32 (d, J=10.4 Гц, 1H), 4.10 (dd, J=16.7, 9.7 Гц, 1H), 3.79 (t, J=8.0 Гц, 1H), 3.69 (d, J=10.1 Гц, 1H), 2.11 (d, J=5.1 Гц, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 270 нМ.

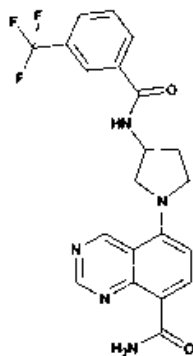


Пример 47. 5-(3-(2-Фенилацетиламино)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-фенил-N-(пирролидин-3-ил)ацетамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=376, наблюд.=376).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.75 (d, J=9.8 Гц, 2H), 9.21 (d, J=1.3 Гц, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 8.43 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (td, J=15.7, 8.0 Гц, 5H), 6.88 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.03 (dd, J=10.2, 6.0 Гц, 1H), 3.85 (t, J=8.5 Гц, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.21 (dd, J=12.6, 6.0 Гц, 1H), 2.00 (d, J=5.3 Гц, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 7900 нМ.



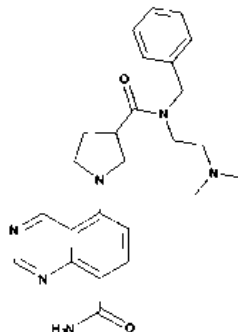
Пример 48. 5-(3-(3-(Трифторметил)бензамидо)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с N-(пирролидин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=430,

наблюд.=430).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.90 (d,  $J=6.0$  Гц, 1H), 8.56 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 7.92 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.73 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.91 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 4.66 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.99 (s, 0H), 2.54 (s, 2H), 2.33 (d,  $J=6.1$  Гц, 1H), 2.20 (s, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 2200 нМ.

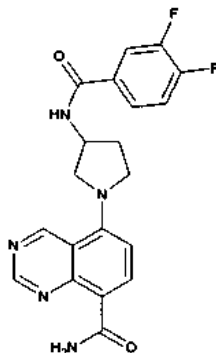


Пример 49. 5-(3-(Бензил(2-(диметиламино)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с N-бензил-N-(2-(диметиламино)этил)пирролидин-3-карбоксамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=447, наблюд.=447).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.74 (s, 2H), 9.21 (d,  $J=4.5$  Гц, 1H), 8.54 (t,  $J=9.1$  Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 5H), 6.88 (dd,  $J=23.8, 8.7$  Гц, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.65 (d,  $J=15.0$  Гц, 1H), 4.55 (d,  $J=14.6$  Гц, 1H), 3.91 (ddd,  $J=23.2, 16.7, 8.5$  Гц, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.57 (d,  $J=44.4$  Гц, 2H), 3.38 (dd,  $J=14.9, 7.8$  Гц, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.54 (d,  $J=5.9$  Гц, 1H), 2.43-2.28 (m, 3H), 2.12 (d,  $J=14.3$  Гц, 5H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 1600 нМ.

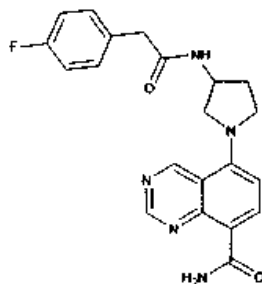


Пример 50. 5-(3-(3,4-Дифторбензамидо)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 3,4-дифтор-N-(пирролидин-3-ил)бензамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=398, наблюд.=398).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.71 (d,  $J=6.2$  Гц, 1H), 8.56 (d,  $J=8.7$  Гц, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (dt,  $J=16.9, 8.6$  Гц, 2H), 6.90 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.10 (dd,  $J=10.4, 6.1$  Гц, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.74 (dd,  $J=10.7, 4.3$  Гц, 1H), 2.30 (dd,  $J=12.9, 5.9$  Гц, 1H), 2.17 (d,  $J=5.2$  Гц, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 380 нМ.

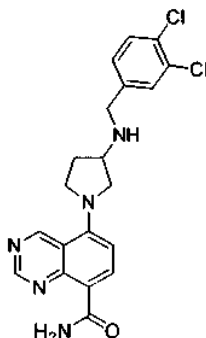


Пример 51. 5-(3-(2-(4-Фторфенил)ацетамидо)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-(4-фторфенил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=394, наблюд.=394).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.76 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.44 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.08 (t, J=8.0 Гц, 2H), 6.88 (d, J=9.0 Гц, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.04 (d, J=6.6 Гц, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.54 (d, J=10.1 Гц, 1H), 3.38 (d, J=14.2 Гц, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.99 (s, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 5400 нМ.

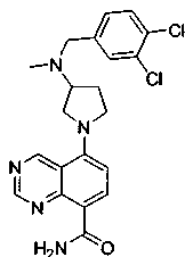


Пример 52. 5-(3-((3,4-Дихлорбензил)амино)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с N-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-3-амином (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=417, наблюд.=417).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.73 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.59 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.82 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.91 (dd, J=10.4, 5.5 Гц, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.54 (dd, J=10.3, 3.9 Гц, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94 (d, J=5.3 Гц, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 490 нМ.

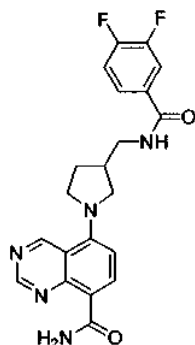


Пример 53. 5-(3-((3,4-Дихлорбензил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с N-(3,4-дихлорбензил)-N-метилпирролидин-3-амином (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=431, наблюд.=431).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.78 (d, J=17.6 Гц, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.63-7.50 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.90 (d, J=8.9 Гц, 1H), 3.94-3.73 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 0.08 (s, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 570 нМ.

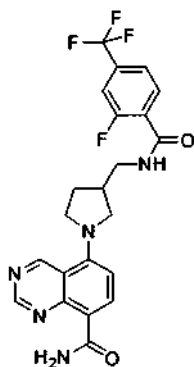


Пример 54. 5-(3-((3,4-Дифторбензамидо)метил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 3,4-дифтор-N-(пирролидин-3-илметил)бензамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=412, наблюд.=412).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.81 (s, 1H), 9.75 (d, J=4.0 Гц, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.72 (t, J=5.6 Гц, 1H), 8.53 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.89 (ddd, J=11.5, 7.8, 2.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=5.1, 3.3 Гц, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.65 (dd, J=10.2, 7.0 Гц, 1H), 3.41 (dtd, J=19.7, 13.3, 6.1 Гц, 2H), 2.63 (dt, J=13.7, 6.8 Гц, 1H), 2.16 (td, J=12.0, 5.9 Гц, 1H), 1.85 (dq, J=15.2, 7.5 Гц, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 233 нМ.

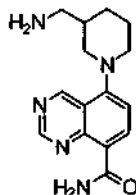


Пример 55. 5-(3-((2-Фтор-4-(трифторметил)бензамидо)метил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-фтор-N-(пирролидин-3-илметил)-4-(трифторметил)бензамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=462, наблюд.=462).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10.87 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.75 (d, J=3.9 Гц, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.89 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.52 (d, J=3.8 Гц, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.0 Гц, 1H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.61 (dd, J=10.1, 7.3 Гц, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.14 (dt, J=19.7, 7.0 Гц, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H).

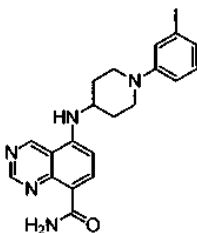
p70S6K IC<sub>50</sub>: 290 нМ.



Пример 56. 5-(3-(Аминометил)пиперидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 3-N-бок-аминометилпиперидином (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=287, наблюд.=286.2/287.2).

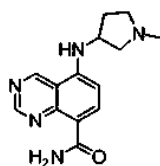
p70S6K IC<sub>50</sub>: 56000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 57. 5-((1-(m-Толлил)пиперидин-4-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 1-(m-толил)пиперидин-4-амином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=363, наблюд.=362.2/363.3).

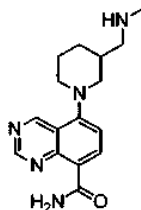
p70S6K IC<sub>50</sub>: 22000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 58. 5-((1-Метилпирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 1-метилпирролидин-3-амином (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=273, наблюд.=272.1/273.1).

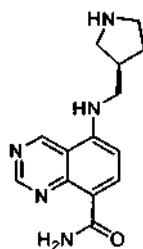
p70S6K IC<sub>50</sub>: 20000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 59. 5-(3-((Метиламино)метил)пиперидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил метил(пиперидин-3-илметил)карбаматом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=300, наблюд.=300.1/301.1).

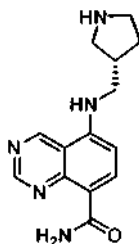
p70S6K IC<sub>50</sub>: 5900 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 18000 нМ.



Пример 60. (R)-5-((пирролидин-3-илметил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с (S)-трет-бутил 3-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилатом, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=273, наблюд.=272.1/273.1).

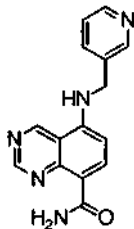
p70S6K IC<sub>50</sub>: 4800 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: >100000 нМ.



Пример 61. (S)-5-((пирролидин-3-илметил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с (R)-трет-бутил 3-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилатом, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=273, наблюд.=272.1/273.1).

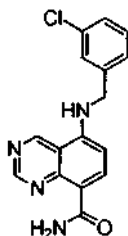
p70S6K IC<sub>50</sub>: 1700 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: >100000 нМ.



Пример 62. 5-((Пиридин-3-илметил)амино)хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с пиридин-3-илметанаминном, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=279, наблюд.=280.1/281.1).

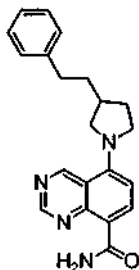
p70S6K IC<sub>50</sub>: 1600 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 70000 нМ.



Пример 63. 5-((3-Хлорбензил)амино)хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с (3-хлорфенил)метанаминном, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=313, наблюд.=313.1/314.1).

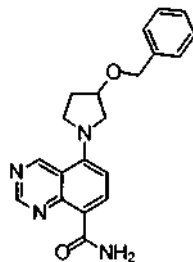
p70S6K IC<sub>50</sub>: 59.2 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 12000 нМ.



Пример 64. 5-(3-Фенэтилпирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 3-фенэтилпирролидином (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=347, наблюд.=347.2/348.2).

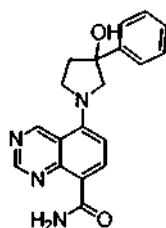
p70S6K IC<sub>50</sub>: 240 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 3100 нМ.



Пример 65. 5-(3-(Бензилокси)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 3-(бензилокси)пирролидином (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного

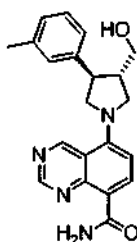
соединения. ЖХ-МС (M+N=349, наблюд.=349.1/350.1).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 710 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 66. 5-(3-Гидрокси-3-фенилпирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 3-фенилпирролидин-3-олом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=335, наблюд.=335.1/336.1).

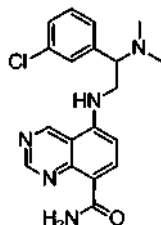
p70S6K IC<sub>50</sub>: 1800 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 67. 5-((3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-(m-толил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с ((3S,4R)-4-(m-толил)пирролидин-3-ил)метанолом, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=363, наблюд.=363.2/364.1).

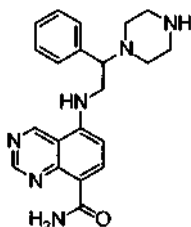
p70S6K IC<sub>50</sub>: 190 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 8200 нМ.



Пример 68. 5-((2-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 1-(3-хлорфенил)-N1,N1-димилэтан-1,2-диамином (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=370, наблюд.=370.1/371.1).

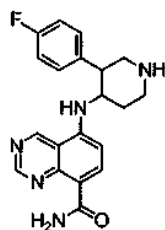
p70S6K IC<sub>50</sub>: 2600 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 69. 5-((2-Фенил-2-(пиперазин-1-ил)этил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 4-(2-амино-1-фенилэтил)пиперазин-1-карбоксилатом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=363, наблюд.=363.2/364.1).

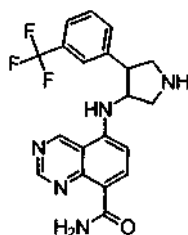
p70S6K IC<sub>50</sub>: 170 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 10000 нМ.



Пример 70. 5-((3-(4-Фторфенил)пиперидин-4-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерная рацемическая смесь).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 4-амино-3-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=366, наблюд.=366.1/367.2).

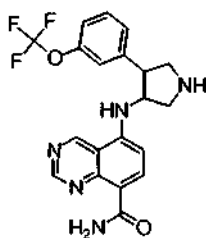
p70S6K IC<sub>50</sub>: 550 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 2500 нМ.



Пример 71. 5-((3-(3-(Трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерные рацемические смеси).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 3-амино-4-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=402, наблюд.=402.2).

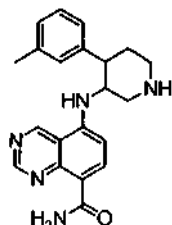
p70S6K IC<sub>50</sub>: 21 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 4500 нМ.



Пример 72. 5-((3-(3-(Трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерные рацемические смеси).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 3-амино-4-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=418, наблюд.=418.2/418.9).

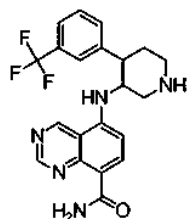
p70S6K IC<sub>50</sub>: 100 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 73. 5-((4-(m-Толлил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерные рацемические смеси).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 3-амино-4-(m-толил)пиперидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=362, наблюд.=362.2/363.2).

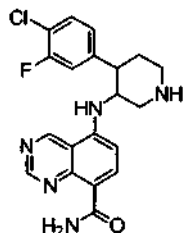
p70S6K IC<sub>50</sub>: 390 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 9000 нМ.



Пример 74. 5-((4-(3-(Трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерные рацемические смеси).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 3-амино-4-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=416, наблюд.=416.2/417.2).

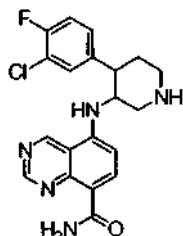
p70S6K IC<sub>50</sub>: 140 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 2100 нМ.



Пример 75. 5-((4-(4-Хлор-3-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерные рацемические смеси).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 3-амино-4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=400.8, наблюд.=400.2).

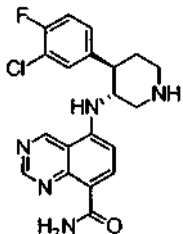
p70S6K IC<sub>50</sub>: 8.1 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 130 нМ.



Пример 76. 5-((4-(3-Хлор-4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерные рацемические смеси).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 3-амино-4-(3-хлор-4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=400.8, наблюд.=400.1/401.1).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 33 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 570 нМ.

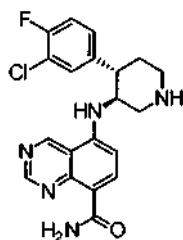


Пример 77. 5-(((3R,4R)-4-(3-хлор-4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный, один из энантиомеров примера 76 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

Указанное в заголовке соединение отделяли от диастереомерной смеси (пример 76) с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии. ЖХ-МС (M+H=400.8, наблюд.=400.1/401.1).

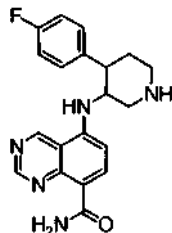
<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.16 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 3H), 6.29 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 50 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 850 нМ.



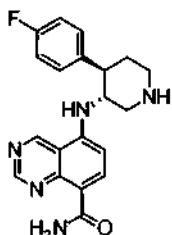
Пример 78. 5-(((3S,4S)-4-(3-хлор-4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный, один из энантиомеров примера 76 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

Указанное в заголовке соединение отделяли из диастереомерной смеси (пример 76) с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии. ЖХ-МС (M+N=400.8, наблюд.=400.2).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 350 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 5700 нМ.



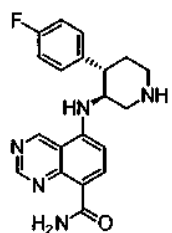
Пример 79. 5-((4-(4-Фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (диастереомерные рацемические смеси).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с трет-бутил 3-амино-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (диастереомерные рацемические смеси), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=366,наблюд.=366.1/367.1).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 290 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 2000 нМ.



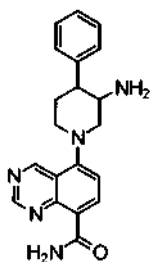
Пример 80. 5-(((3R,4R)-4-(4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный, один из энантиомеров примера 79 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

Указанное в заголовке соединение отделяли от диастереомерной смеси (пример 79) с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии. ЖХ-МС (M+N=366, наблюд.=366.2).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 290 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 2200 нМ.



Пример 81. 5-(((3S,4S)-4-(4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (хиральный, один из энантиомеров примера 79 с неизвестной абсолютной конфигурацией).

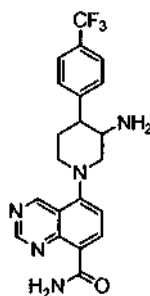
Указанное в заголовке соединение отделяли от диастереомерной смеси (пример 79) с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии. ЖХ-МС (M+N=366, наблюд.=366.1).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 52 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 900 нМ.



Пример 82. 5-(3-Амино-4-фенилпиперидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 4-фенилпиперидин-3-иламином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (М + Н=347, наблюд.=348).

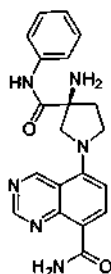
p70S6K IC<sub>50</sub>: 120 нМ.



Пример 83. 5-(3-Амино-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с 4-(4-трифторметилфенил)пиперидин-3-иламином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (М + Н=415, наблюд.=416).

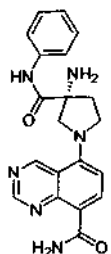
p70S6K IC<sub>50</sub>: 350 нМ.



Пример 84. (S)-5-(3-амино-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (чистый энантиомер, абсолютная структура неизвестна).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной ВЭЖХ из примера 15. ЖХ-МС (М + Н=376, наблюд.=377).

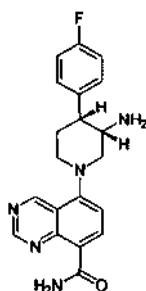
p70S6K IC<sub>50</sub>: 2150 нМ.



Пример 85. (R)-5-(3-амино-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (чистый энантиомер, абсолютная структура неизвестна).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной ВЭЖХ из примера 15. ЖХ-МС (М + Н=376, наблюд.=377).

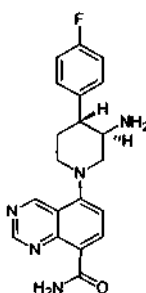
p70S6K IC<sub>50</sub>: 11500 нМ.



Пример 86. Амид 5-[(3S,4R)-3-амино-4-(4-фтор-фенил)пиперидин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты (рацемический цис).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с цис-4-(4-фторфенил)пиперидин-3-амином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (М + Н=366, наблюд.=366).

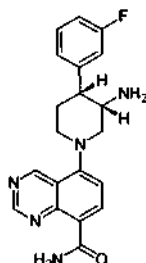
p70S6K IC<sub>50</sub>: 250 нМ.



Пример 87. Амид 5-[(3R,4R)-3-амино-4-(4-фтор-фенил)пиперидин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты, (рацемический транс).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с транс-4-(4-фторфенил)пиперидин-3-амином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (М + Н=366, наблюд.=366).

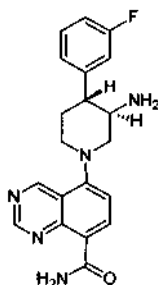
p70S6K IC<sub>50</sub>: 7100 нМ.



Пример 88. Амид 5-[(3S,4R)-3-амино-4-(3-фтор-фенил)пиперидин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты (рацемический цис).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с цис-4-(3-фторфенил)пиперидин-3-амином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (М + Н=366, наблюд.=366).

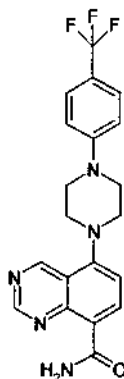
p70S6K IC<sub>50</sub>: 17100 нМ.



Пример 89. Амид 5-[(3R,4R)-3-амино-4-(3-фтор-фенил)пиперидин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты (рацемический транс).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания 5-бром-хиназолин-8-карбонитрила с транс-4-(3-фторфенил)пиперидин-3-амином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M + H=366, наблюд.=366).

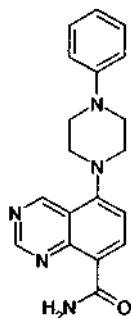
p70S6K IC<sub>50</sub>: 2400 нМ.



Пример 90. Амид 5-[4-(4-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(4-трифторметилфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+H=402, наблюд.=402).

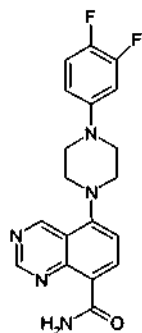
p70S6K IC<sub>50</sub>: 24000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 91. Амид 5-[4-фенилпиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-фенилпиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+H=334, наблюд.=334).

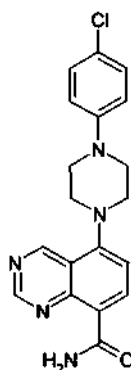
p70S6K IC<sub>50</sub>: 3000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 15000 нМ.



Пример 92. Амид 5-[4-(3,4-дифтор-фенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(3,4-дифторфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+H=370, наблюд.=370).

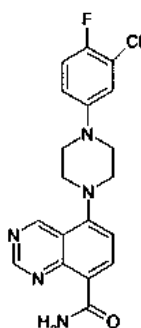
p70S6K IC<sub>50</sub>: 1000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 93. Амид 5-[4-(4-хлор-фенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(4-хлорфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+N=368, наблюд.=368).

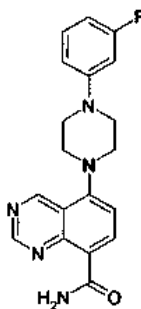
p70S6K IC<sub>50</sub>: 1000 нМ.



Пример 94. Амид 5-[4-(3-хлор-4-фторфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(3-хлор-4-фторфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+N=386, наблюд.=386).

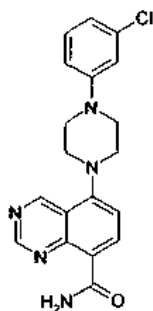
p70S6K IC<sub>50</sub>: 12000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 95. 5-[4-(3-Фтор-фенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновая кислота амид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(3-фторфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+N=352, наблюд.=352).

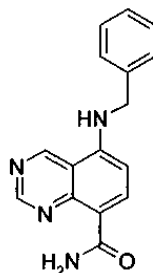
p70S6K IC<sub>50</sub>: 770 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 6400 нМ.



Пример 96. Амид 5-[4-(3-хлор-фенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(3-хлор-фенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+H=368, наблюд.=368).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 10000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.

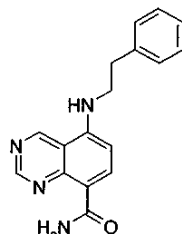


Пример 97. 5-(Бензиламино)хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с бензиламином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=261, наблюд.=261).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.96 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.83 (t, J=5.6 Гц, 1H), 8.11 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.42 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.35 (t, J=7.3 Гц, 2H), 7.27 (t, J=6.9 Гц, 1H), 6.62 (d, J=8.7 Гц, 1H), 4.64 (d, J=5.8 Гц, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 690 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 57000 нМ.

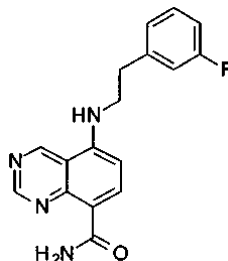


Пример 98. 5-(Фенэтиламино)хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-фенэтиламином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+H=293, наблюд.=293).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.84 (s, 1H), 9.69 (d, J=3.9 Гц, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.86 (t, J=5.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 89 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 5600 нМ.



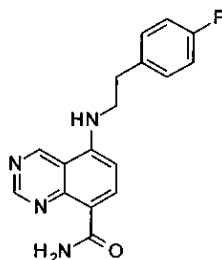
Пример 99. 5-[2-(3-Фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-(3-фторфенил)этанаминном, с последующим гидролизом

нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=311, наблюд.=311).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.83 (s, 1H), 9.69 (d, J=3.9 Гц, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.84 (t, J=5.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.04 (td, J=8.6, 2.5 Гц, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.59 (dd, J=13.9, 6.4 Гц, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 120 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 2400 нМ.

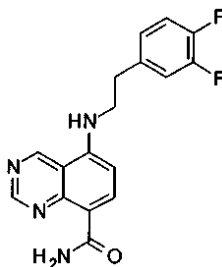


Пример 100. 5-[2-(4-Фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-(4-фторфенил)этанаминном, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=311, наблюд.=311).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.83 (s, 1H), 9.69 (d, J=3.9 Гц, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.84 (t, J=5.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=3.8 Гц, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.55 (dd, J=14.0, 6.4 Гц, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 290 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 4800 нМ.

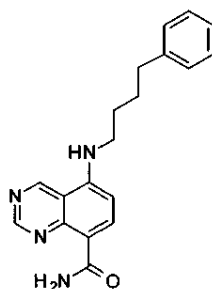


Пример 101. 5-[2-(3,4-Дифторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-(3,4-дифторфенил)этанаминном, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=329, наблюд.=329).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.82 (s, 1H), 9.69 (d, J=3.9 Гц, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.81 (t, J=5.3 Гц, 1H), 7.53 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J=12.0, 7.9, 2.0 Гц, 1H), 7.35 (dt, J=10.9, 8.5 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.57 (dd, J=13.7, 6.4 Гц, 2H), 2.99 (t, J=7.3 Гц, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 360 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 41000 нМ.

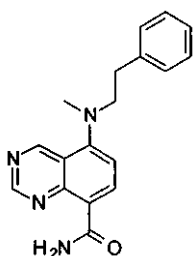


Пример 102. 5-(4-Фенилбутиламино)хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 4-фенилбутан-1-амином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=321, наблюд.=321).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.86 (s, 1H), 9.68 (d, J=3.9 Гц, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.74 (t, J=5.2 Гц, 1H), 7.50 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.22 (d, J=7.0 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.34 (dd, J=12.1, 6.8 Гц, 2H), 2.66 (t, J=7.1 Гц, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 87 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.

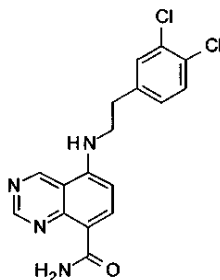


Пример 103. 5-[Метил(фенэтил)амино]хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с N-метил-2-фенилэтанаминном, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=307, наблюд.=307).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  9.71 (d, J=2.5 Гц, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.76 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 7.18 (M, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (t, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 220 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 14000 нМ.

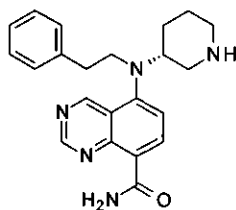


Пример 104. 5-[2-(3,4-Дихлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-(3,4-дихлорфенил)этанаминном, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=362, наблюд.=362).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.65 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.69 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.48 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 2.0 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.3 Гц, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 98 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.

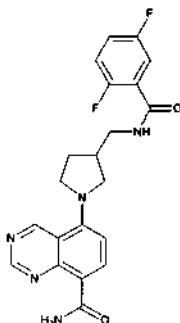


Пример 105. 5-[Фенэтил-[(3R)-3-пиперидил]амино]хиназолин-8-карбоксамид (хиральный).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с (R)-трет-бутил 3-(фенэтиламино)пиперидин-1-карбоксилатом (схема 7), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения и снятием защиты. ЖХ-МС (M+N=376, наблюд.=376).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10.34 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.06 (m, 5H), 6.88 (d, J=8.7 Гц, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.93-2.74 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 1H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 11000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



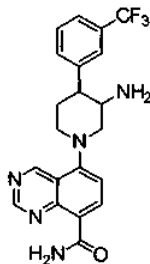
Пример 106. 5-(3-((2,5-Дифторбензамидо)метил)пирролидин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамид (раце-

мический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2,5-дифтор-N-(пирролидин-3-илметил)бензамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=412, наблюд.=412).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.81 (s, 1H), 9.75 (d, J=4.2 Гц, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.32 (m, 4H), 6.85 (d, J=8.9 Гц, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.41 (ddd, J=34.0, 13.6, 7.3 Гц, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.16 (dd, J=12.1, 6.2 Гц, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H).

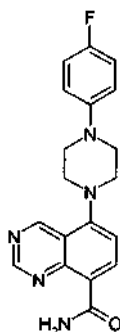
p70S6K IC<sub>50</sub>: 510 нМ.



Пример 107. Амид 5-[3-амино-4-(3-трифторметилфенил)пиперидин-1-ил]хиназолин-8-карбоновая кислота (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и трет-бутил (4-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)карбаматом, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения и снятием защиты. ЖХ-МС (M + N=416, наблюд.=416).

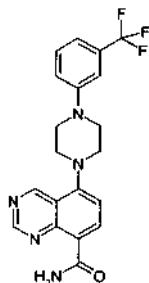
p70S6K IC<sub>50</sub>: 380 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 8100 нМ.



Пример 108. Амид 5-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(4-фторфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+N=352, наблюд.=352).

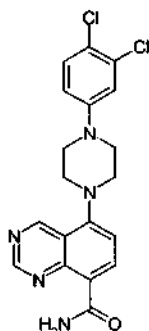
p70S6K IC<sub>50</sub>: 2300 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: >100000 нМ.



Пример 109. Амид 5-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(3-трифторметилфторфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+N=402, наблюд.=402).

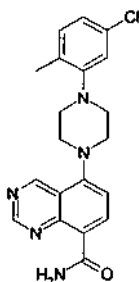
p70S6K IC<sub>50</sub>: 11000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: 23000 нМ.



Пример 110. Амид 5-[4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(3,4-дихлорфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+N=403, наблюд.=403).

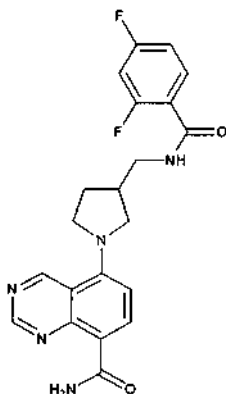
p70S6K IC<sub>50</sub>: >100000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ.



Пример 111. Амид 5-[4-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(5-хлор-2-метилфенил)пиперазином, с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС. (M+N=382, наблюд.=382).

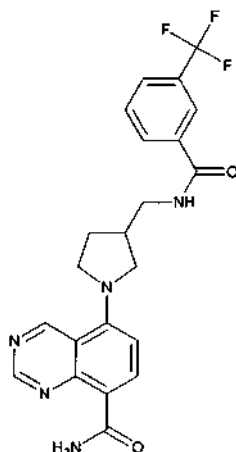
p70S6K IC<sub>50</sub>: > 100000 нМ; АКТ IC<sub>50</sub>: >100000 нМ.



Пример 112. Амид 5-{3-[(2,4-дифтор-бензоиламино)метил]пирролидин-1-ил}хиназолин-8-карбоновой кислоты (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2,4-дифтор-N-(пирролидин-3-илметил)бензамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=412, наблюд.=412).

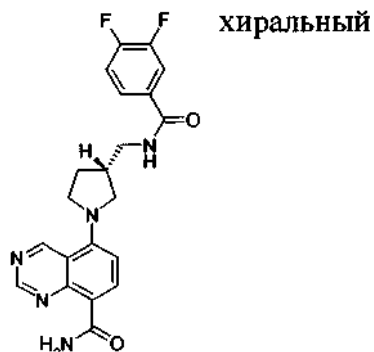
p70S6K IC<sub>50</sub>: 260 нМ.



Пример 113. Амид 5-{3-[(3-трифторметилбензоиламино)метил]пирролидин-1-ил}хинозолин-8-карбоновой кислоты (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с N-(пирролидин-3-илметил)-3-(трифторметил)бензамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=444, наблюд.=444).

p70S6K IC<sub>50</sub>: nd нМ.

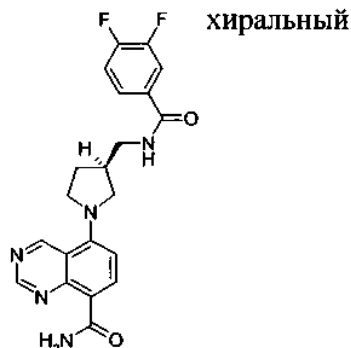


Пример 114. Амид 5-((R)-3-[(3,4-дифтор-бензоиламино)метил]пирролидин-1-ил}хинозолин-8-карбоновой кислоты (чистый энантиомер, абсолютная структура неизвестна).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной ВЭЖХ из примера 54. ЖХ-МС (M+N=412, наблюд.=412).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.77 (d, J=26.9 Гц, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.70 (d, J=13.6 Гц, 4H), 7.61-7.45 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.30-3.97 (m, 4H), 3.84 (dd, J=23.0, 14.6 Гц, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.63 (dd, J=17.2, 8.6 Гц, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.26 (d, J=18.5 Гц, 19H), 0.95-0.66 (m, 15H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 470 нМ.

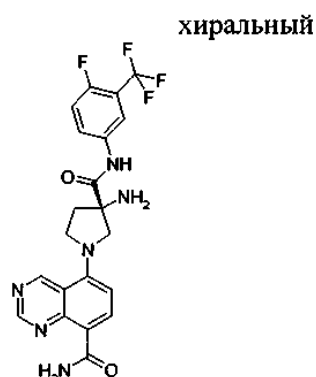


Пример 115. Амид 5-{(S)-3-[(3,4-дифтор-бензоиламино)метил]пирролидин-1-ил}хинозолин-8-карбоновой кислоты (чистый энантиомер, абсолютная структура неизвестна).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной ВЭЖХ из примера 54. ЖХ-МС (M+N=412, наблюд.=412).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.82 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (d, J=10.0 Гц, 2H), 6.86 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.37 (s, 4H), 3.83 (d, J=28.4 Гц, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.45 (d, J=6.2 Гц, 5H), 3.15 (d, J=29.4 Гц, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.59 (s,

2H), 1.25 (s, 4H), 1.05 (dd, J=18.1, 12.1 Гц, 9H), 0.84 (s, 2H).  
p70S6K IC<sub>50</sub>: 450 нМ.

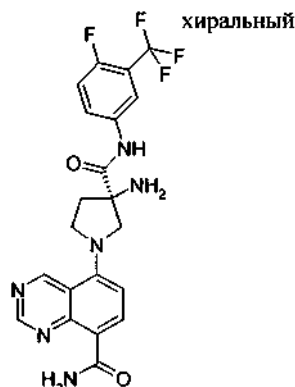


Пример 116. Амид 5-[(S)-амино-3-(4-фтор-3-трифторметилфенилкарбамоил)пирролидин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты (чистый энантиомер, абсолютная структура неизвестна).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной ВЭЖХ из примера 46. ЖХ-МС (M+N=463, наблюд.=463).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.77 (d, J=12.8 Гц, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.7 Гц, 1H), 4.33 (d, J=10.7 Гц, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.70 (d, J=9.1 Гц, 1H), 2.10 (s, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 520 нМ.

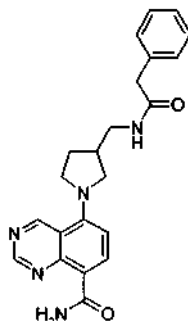


Пример 117. Амид 5-[(R)-3-амино-3-(4-фтор-3-трифторметилфенилкарбамоил)пирролидин-1-ил]хинозаолин-8-карбоновой кислоты (чистый энантиомер, абсолютная структура неизвестна).

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной ВЭЖХ из примера 46. ЖХ-МС (M+N=463, наблюд.=463).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.76 (d, J=12.2 Гц, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62-7.44 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.32 (d, J=9.8 Гц, 1H), 4.10 (d, J=8.5 Гц, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.69 (d, J=10.3 Гц, 1H), 2.10 (s, 2H).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 380 нМ.



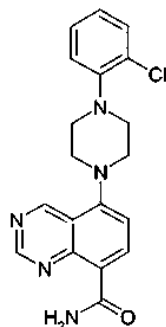
Пример 118. Амид 5-{3-[(2,4-дифтор-бензоиламино)метил]пирролидин-1-ил}хинозаолин-8-карбоновой кислоты (рацемический).

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 2-фенил-N-(пирролидин-3-илметил)ацетамидом (рацемический), с последующим гидролизом нитрильного промежуточного соединения. ЖХ-МС (M+N=390, наблюд.=390).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.81-9.70 (m, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.22 (t, J=5.5 Гц,

1H), 7.54 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.9 Гц, 1H), 3.76 (dd, J=14.9, 8.1 Гц, 3H), 3.54 (dd, J=10.2, 7.2 Гц, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.21 (dtd, J=19.7, 13.3, 6.2 Гц, 2H), 2.08 (dd, J=11.8, 5.9 Гц, 1H), 1.83-1.67 (m, 1H).

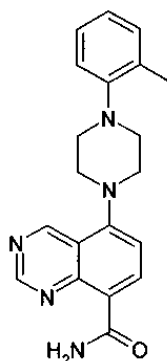
p70S6K IC<sub>50</sub>: 260 нМ.



Пример 119. Амид 5-[4-(2-хлор-фенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(2-хлор-фенил)пиперазином, с последующим гидролизом. ЖХ-МС. (M+H=368, наблюд.=368).

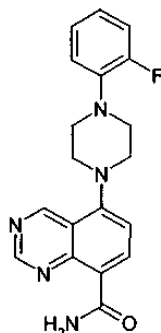
p70S6K IC<sub>50</sub>: 400 нМ.



Пример 120. Амид 5-[4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(2-метилфенил)пиперазином, с последующим гидролизом. ЖХ-МС. (M+H=348, наблюд.=348).

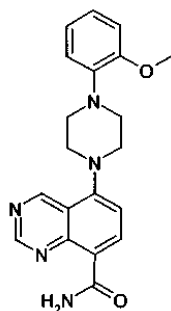
p70S6K IC<sub>50</sub>: 980 нМ.



Пример 121. Амид 5-[4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(2-фторфенил)пиперазином, с последующим гидролизом. ЖХ-МС. (M+H=352, наблюд.=352).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 12000 нМ.



Пример 122. Амид 5-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной для получения примера 1, путем реакции сочетания с 5-бром-хиназолин-8-карбонитрилом и 1-(2-метоксифенил)пиперазином, с последующим гидролизом. ЖХ-МС. (M+N=364, наблюд.=364).

p70S6K IC<sub>50</sub>: 11000 нМ.

#### Биологическая активность

Исследование фермента p70S6K.

Соединения-ингибиторы p70S6K разбавляют и помещают в 96-луночные планшеты. Затем к планшету с соединениями добавляют реакцию смесь, содержащую следующие компоненты, для иницирования ферментативной реакции; p70S6K (3 нМ, T412E мутантная, Millipore) смешивают с 24 мкМ АТФ в буфере для исследования, содержащем 100 мМ Hepes (pH 7,5), 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,015% Brij и 1 мкМ субстратного пептида FITC-АНА-АКRRRLSSLRA-ОН (имеющего происхождение из последовательности рибосомного белка S6, FITC=флуоресцеин изотиоцианат, АНА=6-аминогексановая кислота). Реакционную смесь инкубируют в течение 90 мин при 25°C, затем добавляют 10 мМ EDTA для остановки реакции. Пропорцию субстрата и продукта (фосфорилированного) пептида анализируют на Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, используя давление 1,4 фунтов/кв.дюйм, и входное и выходное напряжения 3000 и 700 соответственно. Пики продукта разделяют перед пиками субстрата на полученных хроматограммах.

Исследование фермента АКТ.

Для помещения 125 нл в подходящей концентрации ингибитора в 100% ДМСО (для вычисления кривой "доза-эффект") в каждую лунку 384-луночного планшета используют аппарат регулирования подачи жидкости ТТР Mosquito. К этим компонентам реакции добавляют до конечного объема 12.5 мкл:

0.1 нг/мкл His-АКТ (полноразмерная), (Invitrogen, Part # P2999, Lot # 641228C);

160 мкМ АТФ (Fluka, 02055);

1 мМ DTT (Sigma, D0632);

1 мМ MgCl<sub>2</sub> (Sigma, M1028);

1 мкМ субстратный пептид (последовательность FITC-АНА-GRPRTSSFAEG-NH<sub>2</sub>), синтезированный с помощью оборудования Tufts Peptide Synthesis;

100 мМ HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338);

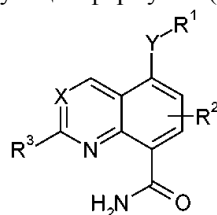
0.015% Brij-35 (Sigma, B4184).

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

Планшет считывают на Caliper LC 3000 в формате Off-Chip методом сдвига подвижности, используя следующие параметры для 12-канального чипа: давление скрининга - 2.3 фунт/кв.дюйм, входное напряжение - 500, и выходное напряжение - 3000. Эти условия приводят к расщеплению нефосфорилированного субстрата и фосфорилированного продукта пептида на отдельные пики, позволяя непосредственно измерять процентное превращение субстрата в продукт. Процентное превращение можно графически нанести против концентрации ингибитора для получения сигмоидальной кривой "доза-эффект", из которой можно вычислить IC<sub>50</sub>.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение в соответствии со следующей формулой (I):



(I)

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

X представляет собой N;

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>, O или отсутствует;

R<sup>1</sup> представляет собой L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H, Hal, OH, OA, CN, NH<sub>2</sub> или NHA;

R<sup>3</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub> или C(Hal)<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> представляет собой H, Hal, OH, COOH, NH<sub>2</sub> или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H, LA или моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на -NH- группу, или

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на O атом и/или на -NH-, -NA-, -N(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)-, -CHA-, -CA<sub>2</sub>-, CH(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- или -CO- группу, и где моноциклический алкил может быть замещен NH<sub>2</sub>;

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> представляют собой независимо одинарную связь или неразветвленный или разветвленный алкил, который содержит 1, 2, 3, 4 или 5 C атомов, который может быть незамещенным или моно- или дизамещен Hal, OH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, и где одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на O атом или на -CO-, -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO- или -NHCO- группу;

R<sup>6</sup> представляет собой Ag или моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на O атом и/или на -NH-, -NA-, -CHA-, -CO- или -CONHA- группу;

R<sup>7</sup> представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, C(Hal)<sub>3</sub>O;

Ag представляет собой моно- или бициклический ароматический гомо- или гетероцикл, который содержит 0, 1, 2, 3 или 4 N, O и/или S атома и 5, 6, 8, 9 или 10 скелетных атомов, который может быть незамещенным или, независимо друг от друга, моно-, ди- или тризамещен Hal, A, OA, OH, NH<sub>2</sub> или NHA;

A представляет собой неразветвленный или разветвленный линейный или циклический алкил, который содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C атомов, в котором одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на O атом и/или на -NH-, -NHCOAg или -CONHAg группу, в котором 1-3 H атомов могут быть заменены на Hal и в котором одна или две CH<sub>3</sub> группы могут быть заменены на NH<sub>2</sub>, OH, NH(LA) или N(LA)<sub>2</sub> группу;

LA представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, который содержит 1, 2, 3 или 4 C атома, где 1, 2 или 3 H атома могут быть заменены на Hal; и

Hal представляет собой F, Cl, Br или I.

2. Соединение по п.1, или его стереоизомеры, или таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли каждого из вышеприведенных, включая их смеси во всех соотношениях, в котором остатки, не обозначенные более подробно, имеют значения, указанные для формулы (I), но в котором

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>,

или

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH<sub>2</sub> группы могут быть заменены на -NH-, -NA-, -N(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)-, -CHA-, -CA<sub>2</sub>-, CH(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- или -CO- группу, и где моноциклический алкил может быть замещен NH<sub>2</sub>,

или

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна CH<sub>2</sub> группа заменена на -N(L<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>)- группу, и где моноциклический алкил может быть замещен NH<sub>2</sub>,

или

Y представляет собой N-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>1</sup> вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в

котором одна  $\text{CH}_2$  группа заменена на  $-\text{N}(\text{L}^1-\text{R}^6)-$  группу, и где моноциклический алкил может быть замещен  $\text{NH}_2$ ;

$\text{L}^1$  представляет собой связь,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{CONHCH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,

или

$\text{Y}$  представляет собой  $\text{N}-\text{R}^5$ ;

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^1$  вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна  $\text{CH}_2$  группа заменена на  $-\text{N}(\text{L}^1-\text{R}^6)-$  группу, и где моноциклический алкил может быть замещен  $\text{NH}_2$ ;

$\text{R}^6$  представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ,

или

$\text{Y}$  представляет собой  $\text{N}-\text{R}^5$ ;

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^1$  вместе образуют моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна  $\text{CH}_2$  группа заменена на  $-\text{N}(\text{L}^1-\text{R}^6)-$  группу, и где моноциклический алкил может быть замещен  $\text{NH}_2$ ;

$\text{L}^1$  представляет собой связь,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{CONHCH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}-$ ;

$\text{R}^6$  представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ,

или

$\text{Y}$  представляет собой  $\text{NH}$ ;

$\text{R}^1$  представляет собой  $\text{L}^1-\text{R}^6-\text{L}^2-\text{R}^7$ ;

$\text{L}^1$ ,  $\text{L}^2$  представляют собой связь;

$\text{R}^6$  представляет собой моноциклический алкил, который содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов, в котором одна  $\text{CH}_2$  группа заменена на  $-\text{NH}-$  группу,

или

$\text{Y}$  представляет собой  $\text{NH}$ ;

$\text{R}^1$  представляет собой  $\text{L}^1-\text{R}^6-\text{L}^2-\text{R}^7$ ;

$\text{L}^1$ ,  $\text{L}^2$  представляют собой связь;

$\text{R}^6$  представляет собой пиперидил или пирролидинил;

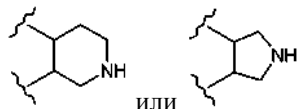
$\text{R}^7$  представляет собой фенил, который моно- или дизамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ,

или

$\text{Y}$  представляет собой  $\text{NH}$ ;

$\text{R}^1$  представляет собой  $\text{L}^1-\text{R}^6-\text{L}^2-\text{R}^7$ ;

$\text{L}^1$ ,  $\text{L}^2$  представляют собой связь;



$\text{R}^6$  представляет собой

или

$\text{R}^7$  представляет собой фенил, который моно- или дизамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ ,

или

$\text{Y}$  представляет собой  $\text{NH}$ ;

$\text{R}^1$  представляет собой  $\text{L}^1-\text{R}^6$ ;

$\text{R}^6$  представляет собой фенил, который является незамещенным или независимо моно-, ди- или тризамещен  $\text{Hal}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3\text{O}$ .

3. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, которая включает

5-((4-(4-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический),

5-((4-фенилпиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический),

5-((4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (транс-рацемический),

5-((-4-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хинолин-8-карбоксамид (транс-рацемический),

5-((4-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид,

5-((4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид,

5-((4-(3-хлор-4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид,

5-(((3R,4R)-4-(3-хлор-4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид,

5-((4-(4-фторфенил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-8-карбоксамид,

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

4. Фармацевтическая композиция для лечения модулированных каскадом p70S6K заболеваний, которая включает соединение по любому из пп.1-3, и/или его стереоизомеры, или таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли каждого из вышеприведенных, включая их смеси во всех соотношениях, в

терапевтически эффективном количестве, в качестве активного ингредиента, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

5. Применение соединения по любому из пп.1-3, и/или его стереоизомеров, или таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей каждого из вышеприведенных, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения модулированных каскадом р70S6K заболеваний.

6. Применение соединения по любому из пп.1-3, и/или его стереоизомеров, или таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей каждого из вышеприведенных, включая их смеси во всех соотношениях, для лечения модулированных каскадом р70S6K заболеваний.

7. Применение по пп.5 и 6, где заболевания представляют собой гиперпролиферативные заболевания.

8. Применение по пп.5 и 6, где заболевание выбрано из группы, которая включает злокачественное новообразование, воспаление, панкреатит или заболевание почек, боль, доброкачественную гиперплазию кожи, рестеноз, заболевание предстательной железы, заболевания, связанные с васкулогенезом или ангиогенезом, опухолевой ангиогенез, кожные заболевания, выбранные из псориаза, экземы и склеродемы, диабет, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных, возрастную дегенерацию макулы, гемангиому, глиому, меланому и саркому Капоши.

9. Способ лечения модулированных каскадом р70S6K заболеваний, который включает введение субъекту соединения по любому из пп.1-3, или его стереоизомеров, или таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей каждого из вышеприведенных, включая их смеси во всех соотношениях, в терапевтически эффективном количестве.

10. Способ по п.9, где заболевания представляют собой гиперпролиферативные заболевания.

11. Способ по п.9, где заболевание выбрано из группы, которая включает злокачественное новообразование, воспаление, панкреатит или заболевание почек, боль, доброкачественную гиперплазию кожи, рестеноз, заболевание предстательной железы, заболевания, связанные с васкулогенезом или ангиогенезом, опухолевой ангиогенез, кожные заболевания, выбранные из псориаза, экземы и склеродемы, диабет, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных, возрастную дегенерацию макулы, гемангиому, глиому, меланому и саркому Капоши.

