

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 020731

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.01.30

(21) Номер заявки
201101182

(22) Дата подачи заявки
2010.02.04

(51) Int. Cl. C07D 239/94 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АМИНОЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДЫ

(31) 61/207,354

(32) 2009.02.11

(33) US

(43) 2012.03.30

(86) PCT/US2010/000313

(87) WO 2010/093419 2010.08.19

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

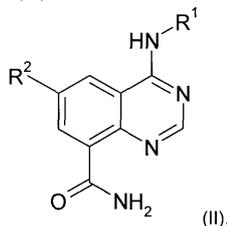
(72) Изобретатель:
Сагтон Аманда Э., Ричардсон Томас
Э., Хак Бейярд Р., Карра Сриниваса
Р., Чэнь Сяолин, Сяо Уюфан,
Гоутопоулос Андреас, Лань Руокси,
Перри Дейвид, Вандевеер Харолд
Джордж, Лю-Буджалски Лесли (US),

Штибер Франк (DE), Ходоус Брайан
Л., Цю Сюй, Джонс Рейналдо С.,
Хисли Брайан (US)

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

(56) WO-A1-9909024
WO-A2-2008049047
US-A1-2002151544
WO-A1-03055491
WO-A1-0200649
WO-A1-0121596

(57) Изобретение обеспечивает новые замещенные аминокетогетероциклические карбоксамидные соединения в соответствии с формулой (II)



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

B1

020731

020731

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к семейству замещенных аминокислотных карбоксимидных соединений, которые пригодны для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование, у млекопитающих. Также настоящим изобретением охватывается применение таких соединений для лечения гиперпролиферативных заболеваний у млекопитающих, в особенности у людей, и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения.

Краткое изложение известного уровня техники

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно сходных ферментов, которые отвечают за регулирование многих путей передачи сигналов в клетках (Hardie G. и Hanks S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, Сан-Диего, СА). 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.

Хорошо известно, что путь передачи сигналов, в который вовлечены, в частности, ферменты фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), PDK1 и PKB, опосредует во многих клетках повышенную устойчивость к апоптозу или ответные реакции выживания. Существует много данных, указывающих на то, что этот путь является важным механизмом выживания, используемым многими факторами роста для подавления апоптоза. Фермент PI3K активируется многими факторами роста и выживания, например, EGF, PDGF и, путем образования полифосфатидилинозитолов, инициирует активацию нижерасположенных событий передачи сигналов, включая активирование киназ PDK1 и протеинкиназы B (PKB), также известной как Akt. Это также происходит в тканях хозяина, например в клетках эндотелия сосудов, а также в новообразованиях. 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 PKC ζ . Akt непосредственно фосфорилирует и инактивирует TSC2, таким образом активируя mTOR. Дополнительно, исследования с мутантными аллелями p70S6K, которая ингибируется вортманнином, но не рапамицином, свидетельствует о том, что PI3K путь может проявлять влияния на p70S6K независимо от регуляции активности mTOR. Фермент p70S6K модулирует синтез белка путем фосфорилирования S6 рибосомного белка. S6 фосфорилирование коррелирует с повышенной трансляцией мРНК, кодирующих компоненты трансляционного аппарата, включая рибосомные белки и факторы элонгации трансляции, повышенная экспрессия которых является важной для роста и пролиферации клеток. Эти мРНК содержат олигопиримидиновый участок на их 5' транскрипционном начале (обозначаемом 5'TOP), который, как было показано, 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 вхождение 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 для p70S6K в пролиферации опухолевых клеток и защите клеток от апоптоза основывается на его участии в передаче сигналов рецепторов факторов роста, сверхэкспрессии и активации в опухолевых тканях. Например, при нозерн- и вестерн-анализах было установлено, что амплификация PS6K гена сопровождается соответствующими повышениями мРНК и экспрессии белка, соответственно (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

Хромосома 17q23 амплифицирована во вплоть до 20% первичных опухолей молочной железы, в 87% опухолей молочной железы, содержащей BRCA2 мутации и в 50% опухолей, содержащих BRCA1 мутаций, а также при других типах злокачественных новообразований, таких как поджелудочной железы, мочевого пузыря и нейробластомы (см. M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Было показано, что 17q23 амплификации при раке молочной железы вовлечены PAL, 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 закоривают 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 и WO 08/140947.

Другими молекулярными мишенями соединения согласно изобретению являются Аурора киназы (А, В и С). Аурора семейство консервативных серин/треониновых киназ осуществляет важные функции при делении клеток. Три паралога млекопитающих имеют очень сходную последовательность, однако существенно отличаются по их локализации, функции, субстратах и регуляторных партнерах. Аурора А главным образом связана с полюсом веретена деления при митозе, который необходим для разделения и созревания центросомы (Sausville EA. Aurora kinases dawn as cancer drug targets, Nat. Med., (2004)10: 234-235 (2004)). Для сборки веретена необходимо, чтобы целевые белки для ХКЛР 2, TPX2, нацеливали Аурора А на микротрубочки полюса веретена деления с помощью механизма, для которого необходим Ran-GTP (Magumoto T., Zhang D., Saya H. Aurora A-A guardian of poles, Nature, (2005) 5 42-50 (2005)). Аурора А также действует при мейозе путем стимуляции созревания ооцитов, вытеснения полярного тельца, расположения веретена и выхода из метафазы I. Регуляция Аурора А осуществляется посредством фосфорилирования /дефосфорилирования и деградации. Протеин фосфатаза 1 отрицательно регулирует Аурора А и это взаимодействие модулируется посредством TPX2. Аурора В представляет собой хромосомно-"пассажирский" белок с различными функциями при митозе. Внутренний центромерный белок (INCENP) и сурвивин, два других компонента "пассажирского" комплекса, функционируют в качестве нацеливающих и регуляторных факторов для киназы (Bishop JD и Shumacher JM. Phosphorylation of the Carboxyl Terminus of Inner Centromere Protein (INCENP) by the aurora B Kinase Stimulates aurora B Kinase Activity, J. Biol. Chem. (2002) 277:27577-27580). Аурора В необходима для фосфорилирования гистона H3, нацеливания конденсина, и уплотнения нормальных хромосом. Недавно было показано, что она является важной для биориентации хромосом, взаимодействий кинетохор-микротрубочки и контрольной точки сборки веретена. Аурора В является важной для завершения цитокинеза. Регуляторная цепь миозина II, винентин, дезмин и глиальный фибриллярный кислый белок являются, в частности, ее субстратами расщепления по борозде. Аурора В фосфорилирует MgcRacGAP, трансформируя его в активатор RhoA для сокращающегося кольца (Minoshima Y., Kawashima T., Hirose K., Tonozuka Y., Kawajiri A., Bao Y., Deng X., Tatsuka M, Narumiya S., May W. Phosphorylation by aurora B converts MgcRacGAP to a RhoGAP during cytokinesis. Dev. Cell, (2003) 4:549-560). Значительно менее изучена киназа Аурора С, в остальном пола-

гают, что она предпочтительно экспрессируется в мейотических клетках. При осуществлении клеточного цикла, Аурора киназы перемещаются к их субклеточным мишеням с помощью их связывающих партнеров-субстратов, INCENP, сурвивина и TPX2. Это обеспечивает дополнительный уровень регуляции, который может быть важным для хореографии митотических явлений.

Аурора А и В киназы часто повышены при злокачественных новообразованиях у людей, что делает их привлекательными мишенями для терапевтических вмешательств. Недавно были описаны низкомолекулярные ингибиторы Аурора киназ, однако их действие на цитокинез еще не изучено. Например, высокоселективный и эффективный низкомолекулярный ингибитор Аурора киназ, VX-680, блокирует осуществление клеточного цикла и индуцирует апоптоз в различных типах опухолей человека. Это соединение вызывает сильное ингибирование роста опухоли на различных моделях ксенотрансплантатов в условиях *in vivo*, что приводит к регрессии лейкоза, опухолей ободочной кишки и поджелудочной железы при хорошо переносимых дозах (Harrington E.A., Bebbington D., Moore J., Rasmussen R.K., Ajose-Adeogun A.O., Nakayama T., Graham J.A., Demur C., Hercend T., Diu-Hercend A., Su M., Golec J.M., Miller KM VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the aurora kinases, suppresses tumor growth *in vivo*, *Nat. Med.*, (2004) 10: 262-267). Другой новый ингибитор клеточного цикла, JNJ-7706621, проявляет потенциальное ингибирование некоторых циклин-зависимых киназ (CDK) и Аурора киназ, и селективно блокируя пролиферацию опухолевых клеток различного происхождения, но является приблизительно в 10 раз менее эффективным при ингибировании роста нормальных клеток человека в условиях *in vitro*. В раковых клетках человека лечение с помощью JNJ-7706621 ингибирует рост клеток независимо от p53, ретинобластомы, или статуса Р-гликопротеина; активированного апоптоза; и уменьшенного образования колоний. При низких концентрациях, JNJ-7706621 замедляет рост клеток и при более высоких концентрациях индуцирует цитотоксичность. Ингибирование активности CDK1 киназы, изменение статуса фосфорилирования CDK1, и интерференция с нижерасположенными субстратами, такими как ретинобластома, также показаны в опухолевых клетках человека после лечения лекарственным средством. JNJ-7706621 замедляет прохождение через G1 и останавливает клеточный цикл в G2-M фазе (Emanuel S., Rugg C.A., Gruninger R.H., Lin R., Fuentes-Pesquera A., Connolly P.J., Wetter S.K., Hollister B., Kruger W.W., Napier C., Jolliffe L., Middleton S.A., The *in vitro* and *in vivo* effects of JNJ-7706621: A dual inhibitor of cyclin-dependent kinases and aurora kinases, *Cancer Res.*, (2005) 65:9038-9046). Дополнительные клеточные действия вследствие ингибирования Аурора киназ включают внутриядерную полиплоидию и ингибирование фосфорилирования гистона H3. На модели ксенотрансплантированной опухоли человека, были идентифицировано несколько прерывистых режимов дозирования, которые обеспечивают существенную противоопухолевую активность.

Еще другой мишенью соединений согласно изобретению является фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (PDK1). PDK1 фосфорилирует и активирует подгруппу протеинкиназ семейства AGC, включающего PKB, SGK, S6K и PKC изоформы. Эти киназы задействованы в PI3K путь передачи сигналов и регуляцию основных клеточных функций, таких как выживание, рост и дифференциация. Следовательно, PDK1 является важным регулятором различных метаболических, пролиферативных и поддерживающих жизнь эффектов.

Заболевания, вызываемые протеинкиназами, такими как PDK1, характеризуются аномальной активностью или гиперактивностью таких протеинкиназ. Аномальная активность относится к любому из явлений: (1) экспрессии в клетках, в которых обычно не экспрессируются такие протеинкиназы; (2) повышенной экспрессии киназы, которая приводит к нежелательной пролиферации клеток, такой как злокачественное новообразование; (3) повышенной активности киназы, которая приводит к нежелательной пролиферации клеток, такой как злокачественное новообразование, и/или к гиперактивности соответствующих протеинкиназ. Гиперактивность относится либо к амплификации гена, кодирующего определенную протеинкиназу, либо к генерации уровня активности, который может коррелировать с клеточным пролиферативным заболеванием (то есть тяжесть одного или более симптомов клеточного пролиферативного заболевания повышается при повышении уровня киназы) на биодоступность протеинкиназы также может оказывать влияние наличие или отсутствие набора связывающих белков этой киназы.

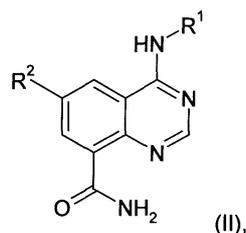
В случае PDK1, аномальная активность субстратов PKB и S6K этой киназы наблюдается при многих типах злокачественных новообразований, которые проявляют точечную мутацию PTEN гена, что приводит к неконтролируемой пролиферации и повышению коэффициента выживаемости. Следовательно, ингибиторы PDK1 должны обеспечивать преимущества при лечении злокачественных клеток с конститутивно активированными AGC киназами.

Описание изобретения

Задачей настоящего изобретения является обеспечение новых p70S6K, Аурора киназа и/или PDK1 ингибиторов, пригодных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, в особенности тех, которые связаны с гиперактивностью вышеуказанных протеинкиназ, таких как злокачественное новообразование у млекопитающих, с улучшенными фармакологическими свойствами как относительно их активностей, так и относительно их растворимости, метаболического клиренса и характеристик биодоступности.

В результате этого, настоящее изобретение обеспечивает новые, замещенные азаетероциклические карбоксамидные соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, кото-

рые являются ингибиторами киназы и пригодны для лечения вышеуказанных заболеваний. Соединения определяются формулой (II)



и их фармацевтически приемлемые соли,

где

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5-L^3-R^6$, $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,

R^2 представляет собой H, A, Hal, OH, OA, SH, CN, NH_2 , NO_2 , NHA, $NH-L^1-Ar$, $NHCOA$, $NHCO-L^1-Ar$, $NHSO_2A$, $NHSO_2-L^1-Ar$, $NHCONHA$ или $NHCONH-L^1-Ar$, L^1-Ar , $O-L^1-Ar$, L^1-R^4 ,

L^1 , L^3 каждый, независимо друг от друга, представляют собой простую связь, неразветвленный или разветвленный алкилен, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, который может быть незамещен или одно- или двухзамещен с помощью Hal, OH, CN, NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , COOH, N_3 , этинила или этинила, и/или однозамещен с помощью R^4 , и в котором одна или две CH_2 группы могут быть заменены атомом O или S или -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO-, -SO₂- или -NHCO- группой,

R^4 , R^5 , R^6 каждый, независимо друг от друга, представляют собой Ar, или

моноциклический алкил, который имеет 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH_2 группы могут быть заменены атомом O или S и/или -NH-, -NA-, -CHA-, -CO-, -CH=N- или -CH=CH- группой, и/или в котором связующая CH группа может быть заменена атомом N, и который может быть одно- или двухзамещен с помощью Hal или LA,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -NHCONA-, -NHCOA-, -O-, -S-, -NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -CONH-, -CONHCONH-, -NHCONHCO-, или -A-,

Ar представляет собой моно- или бициклический ароматический гомо- или гетероцикл, содержащий 0, 1, 2, 3 или 4 N, O и/или S атомов и 5, 6, 7, 8, 9, или 10 скелетных атомов, который может быть незамещен или, независимо друг от друга, одно-, двух- или трехзамещен с помощью Hal, A, OH, SH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, $NHCOA$, $NHCONHA$, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 , SO_2A и/или SO_2Hal , и в котором кольцевой N-атом может быть замещен с помощью O-атома с образованием N-оксидной группы, и в котором в случае бициклического ароматического цикла на двух кольцах может быть частично насыщенным,

A представляет собой неразветвленный или разветвленный линейный или циклический алкил, который имеет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в котором одна или две CH_2 группы могут быть заменены атомом O или S и/или -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- или -CH=CH- группой, и в котором 1-3 H атомов могут быть заменены Hal, и в котором одна или две CH_3 группы могут быть заменены OH, SH, NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, $NHCOOH$, $NHCONH_2$ или CN,

LA представляет собой неразветвленный или разветвленный линейный алкил, который имеет 1, 2, 3 или 4 атомов углерода,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I.

В целом, все остатки, которые встречаются более одного раза, могут быть одинаковыми или разными, то есть они являются независимыми друг от друга.

Выше и ниже остатки и параметры имеют значения, указанные для формулы (II), если специально не указано иначе.

Таким образом, изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (II), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из предпочтительных значений, указанных ниже.

Hal представляет собой фтор, хлор, бром или йод, в частности фтор или хлор.

"A" представляет собой, 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" дополнительно представляет собой алкил, как определено выше, в котором одна или две CH_2 группы могут быть заменены O или S атомов и/или NH, $N(LA)$, CONH, NHCO или -CH=CH- группами и/или дополнительно 1-3 H атома могут быть заменены F и/или Cl, такой 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 CH_3 группы заменены OH, SH, NH_2 , $N(LA)H$, $N(LA)_2$ или CN, такой как, например, N,N' -диметиламиноалкил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 4-аминобутил, 5-аминопентил, 3-аминометилциклобутил или цианоалкил.

Циклический А предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

"LA" представляет собой неразветвленный или разветвленный, линейный алкил, который имеет 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, то есть метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

"Ar" представляет собой, например, незамещенный фенил, нафтил или бифенил, кроме того, предпочтительно, например, фенил, нафтил или бифенил, каждый из которых одно-, двух- или трехзамещен А, фтором, хлором, бромом, йодом, гидроксилом, метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси, нитро, циано, формилом, ацетилом, пропиоилом, трифторметилом, амино, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, бензилокси, сульфонамидо, метилсульфонамидо, этилсульфонамидо, пропилсульфонамидо, бутилсульфонамидо, диметилсульфонамидо, фенилсульфонамидо, карбоксилом, метоксикарбонилем, этоксикарбонилем, аминокарбонилем.

"Ar", кроме того, представляет собой фенил, о-, м- или п-толил, о-, м- или п-этилфенил, о-, м- или л-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, более 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, 3-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-трихлорфенил, 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-ацетиламинофенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 3-амино-6-метилфенил, 3-хлор-4-ацетиламинофенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил, (4-метоксифенил)метил, (3-метоксифенил)метил, (4-метоксифенил)этил, (3-метоксифенил)этил.

"Ar" также предпочтительно представляет собой 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-имидазол, 1-, 3-, 4- или 5-пиразол, 2-, 4- или 5-оксазол, 3-, 4- или 5-изоксазол, 2-, 4- или 5-тиазол, 3-, 4- или 5-изотиазол, 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-празин-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-тетразол, 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-пуринил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазол, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразол, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазол, 3-, 4-, 5-, 6- или 7- бензизоксазол, 2-, 4-, 5-, 6- или 7- бензотиазол, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазол, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазол, 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 8-2H-бензо-1,4-оксазинил, более 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 не замещен или может быть одно-, двух- или трехзамещен, например, карбонильным кислородом, F, Cl, Br, метилом, этилом, пропилом, фенилом, бензилом, -CH₂-циклогексилом, гидроксилом, метокси, этокси, амино, метиламино, диметиламино, нитро, циано, карбоксилом, метоксикарбонилем, аминокарбонилем, метиламинокарбонилем, диметиламинокарбонилем, ацетиламино, уреидо, метилсульфониламино, формилом, ацетилом, аминосульфонилом и/или метилсульфонилом.

Гетероциклические "Ar" остатки также могут быть частично или полностью гидрированы и также представлять собой, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазол, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразол, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразол, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3-или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3-, 1-, 5- или 6-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или 8-изохинолил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-или 8-3,4-дигидро-2H-бензо-1,4-оксазинил, более предпочтительно 2,3-метилendioксифенил, 3,4-метилendioксифенил, 3,4-этиленedioксифенил, 3,4-этиленedioксифенил, 3,4-(дифторметилendioкси)фенил, 2,3-дигидробензофуран-5- или 6-ил, 2,3-(2-оксометилendioкси)фенил или также 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин-6- или -7-ил, также предпочтительно 2,3-дигидробензофуранил, индан-1-, 2-, 4- или 5-ил, 1,2,3,4-тетрагидро-

нафталинил, тетрагидрофуран-2- или 3-ил или 2,3-дигидро-2-оксофуранил, каждый из которых незамещен или может быть одно-, двух- или трехзамещен, например, карбонильным кислородом, F, Cl, Br, метилом, этилом, пропилом, фенилом, бензилом, $-CH_2$ -циклогексилом, гидроксилом, метокси, этокси, амина, метиламино, диметиламино, нитро, циано, карбоксилом, метоксикарбонилем, аминокарбонилем, метиламинокарбонилем, диметиламинокарбонилем, ацетаминo, уреидo, метилсульфониламино, формилом, ацетилом, аминoсульфонилом и/или метилсульфонилом.

В тех случаях, если R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или $L^1-R^4-L^2-R^5-L^3-R^6$, то остаток R^4 очевидно имеет мостиковую функцию, и замещен линкерами L^1 и L^2 , независимо от любых других замещений, которые он может иметь. Аналогичное применяется к остатку R^5 в тех случаях, где R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5-L^3-R^6$. В этом случае R^5 замещен линкерами L^2 и L^3 , независимо от любых других замещений, которые он может иметь. Таким образом, при этих значениях R^4 и R^5 , Ar (= арил) становится ариленом, и моноциклический алкил становится моноциклическим алкиленом. Например, фенил будет становиться фениленом, пиридил будет становиться пиридиленом, и циклогексил циклогексilenом.

Термин "замещенный" предпочтительно относится к замещению с помощью вышеуказанных заместителей, где возможно множество различных степеней замещения, если специально не указано иначе.

Все физиологически приемлемые соли также охватываются настоящим изобретением.

Соединения формулы (II) могут иметь один или несколько центров хиральности. Следовательно, они могут встречаться в различных энантиомерных формах и могут быть в рацемической или оптически активной форме. Таким образом, изобретение также относится к оптически активным формам (стереоизомерам), энантиомерам, рацематам, диастереомерам и гидратам и сольватам этих соединений.

Так как фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений в соответствии с изобретением может отличаться, то может являться желательным использование энантиомеров. В этих случаях конечный продукт или даже промежуточные продукты могут быть разделены на энантиомерные соединения химическими или физическими способами, известными специалисту в данной области техники, или даже использоваться как таковые в синтезе.

В случае рацемических аминов, диастереомеры выделяют из смеси реакцией с оптически активным разделяющим агентом. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R и S формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, подходящих N-защищенных аминокислот (например, N-бензоилпролина или N-бензолсульфонилпролина), или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Также предпочтительным является хроматографическое разделение энантиомеров с помощью оптически активного разделяющего агента (например, динитробензоилфенилглицина, триацетата целлюлозы или других производных углеводов или хирально модифицированных полимеров метакрилата, иммобилизованных на силикагеле). Подходящими для этой цели элюентами являются водные или спиртовые смеси растворителей, такие как, например, гексан/изопропанол/ацетонитрил, например, в отношении 82:15:3.

Хорошим методом разделения рацематов, содержащих сложноэфирные группы (например, ациловых сложных эфиров) является применение ферментов, в частности эстераз.

Предпочтительными являются соединения формулы (II), и их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой связь,

или

L^1 представляет собой метилен,

или

L^1 представляет собой метилен,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или амина,

или

L^1 представляет собой метилен, который не замещен или замещен с помощью метила, аминометила, метоксиметила, азидометила или триазолилметила

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или амина,

или

L^1 представляет собой метилен, который замещен с помощью аминометила,

или

L^1 представляет собой метилен, который замещен с помощью аминометила,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или амина,

или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен, который замещен с помощью аминометила,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или амина,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен, который не замещен или замещен с помощью аминометила,
 R^2 представляет собой H, метокси, этокси или амино,
 или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^2 представляет собой H, метокси, этокси или амино,
 или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^2 представляет собой H, метокси или амино,
 или
 R^1 представляет собой L^1-R^4 ,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^2 представляет собой H, метокси или амино,
 или
 R^1 представляет собой L^1-R^4 ,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенил, который не замещен или однозамещен с помощью Hal или CF_3 , или
 двухзамещен с помощью Hal,
 R^2 представляет собой H, метокси или амино,
 или
 R^1 представляет собой L^1-R^4 ,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенил, который не замещен или однозамещен с помощью Hal или CF_3 , или
 двухзамещен с помощью Hal,
 R^2 представляет собой H,
 или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой NHCO или NHCONH,
 R^2 представляет собой H или метокси,
 или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой NHCO или NHCONH,
 R^5 представляет собой фенил, который не замещен или одно- или двухзамещен с помощью Hal,
 R^2 представляет собой H или метокси,
 или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой NHCO,
 R^5 представляет собой фенил, который не замещен или одно- или двухзамещен с помощью Hal,
 R^2 представляет собой H или метокси,
 или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой NHCO или NHCONH,
 R^5 представляет собой фенил, который незамещен, или одно- или двухзамещен с помощью Hal,
 R^2 представляет собой H,
 или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 R^5 бензо-1,3-диоксолил,
 или
 L^1 представляет собой метилен, который не замещен или замещен с помощью аминометила, (метил-
 амино)метила, (диметиламино)метила, метила, этила, 2-гидроксиэтила, метоксиметила, 2-(диметил-
 амино)этила, (этиламино)метила, 2-(метокси)этила, 2-(аллилметиламино)этила, ((трет.бутил-окси-
 карбонил)метиламино)метила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-(азетидин-1-ил)этила, 2-(пиперидин-1-

ил)этила или 2-(пиперазин-1-ил)этила,

или

L^1 представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью (метиламино)метила, (диметиламино)метила, метила или 2-(диметиламино)этила,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-,NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-,NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

R^5 представляет собой Ag, который незамещен или замещен, как определено для Ag в п.1,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-,NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

R^5 представляет собой фенил, пиридил, бензо-1,3-диоксолил, пиразолил или тиазолил, все из которых не замещены или замещены, как определено для Ag в п.1,

или

L^1 представляет собой метилен, который не замещен или замещен с помощью аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, метила, этила, 2-гидроксиэтила, метоксиметила, 2-(диметиламино)этила, (этиламино)метила, 2-(метокси)этила, 2-(аллилметиламино)этила, ((трет.бутил-оксикарбонил)метиламино)метила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-(азетидин-1-ил)этила, 2-(пиперидин-1-ил)этила или 2-(пиперазин-1-ил)этила,

R^2 представляет собой H или метокси,

или

L^1 представляет собой метилен, который не замещен или замещен с помощью (метиламино)метила, (диметиламино)метила, метила или 2-(диметиламино)этила,

R^2 представляет собой H или метокси,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-,NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

R^2 представляет собой H или метокси,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-, NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

R^5 представляет собой Ag, который не замещен или замещен, как определено для Ag в п.1,

R^2 представляет собой H или метокси,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-,NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

R^5 представляет собой фенил, пиридил, бензо-1,3-диоксолил, пиразолил или тиазолил, все из которых незамещены или замещены, как определено для Ag в п.1,

R^2 представляет собой H или метокси,

или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

L^1 представляет собой метилен, который не замещен или замещен с помощью (метиламино)метила, (диметиламино)метила, метила или 2-(диметиламино)этила,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-,NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

R^5 представляет собой Ag, который не замещен или замещен, как определено для Ag в п.1,

R^2 представляет собой H или метокси,

или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

R^2 представляет собой L^1-Ag ,

или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой связь,

или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

R^4 представляет собой пиперидинил,

или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

R^4 представляет собой пиперидинил,

R^2 представляет собой L^1-Ar ,

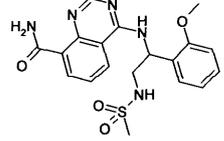
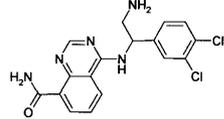
L^1 представляет собой связь,

и все оставшиеся остатки имеют значения, указанные для формулы (II) выше.

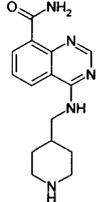
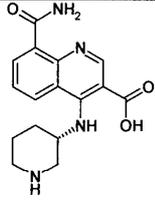
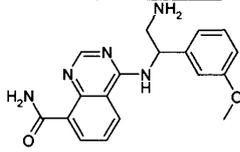
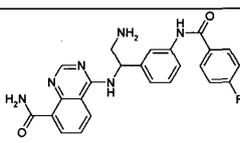
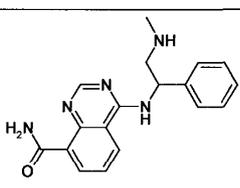
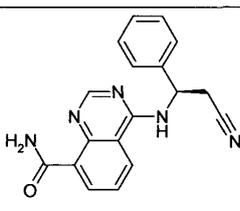
В более предпочтительных соединениях формулы (II) R^4 представляет собой мета-фенилен.

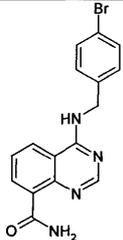
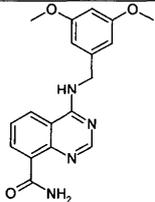
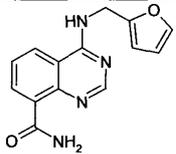
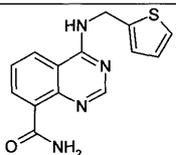
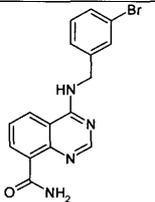
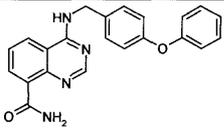
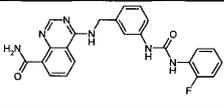
Особенно предпочтительные соединения в соответствии с формулой (II) включают те соединения, которые перечислены в табл. 1, 2 и 3 ниже, или их фармацевтически приемлемые соли.

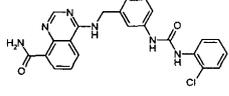
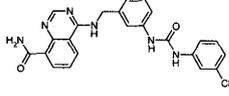
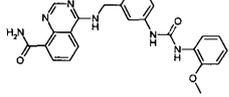
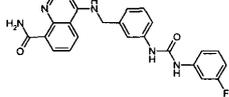
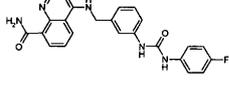
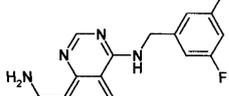
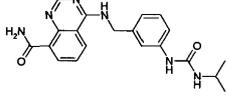
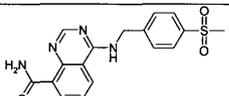
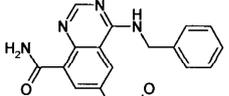
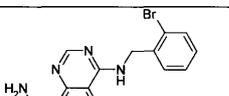
Таблица 1

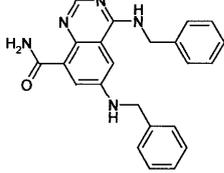
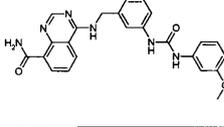
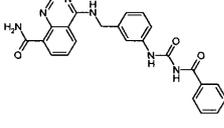
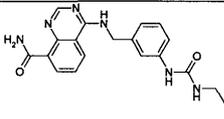
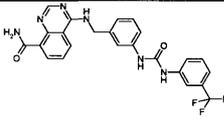
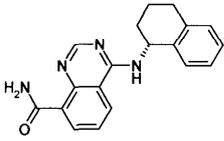
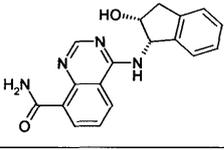
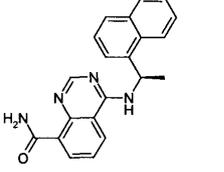
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора В связы- вание IC50 [мкМ]	РDK1 связы- вание IC50 [мкМ]
1		амид 4-[2-метансульфониламино-1-(2-метокси-фенил)этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	416	>10	0,91		
2		амид 4-[2-амино-1-(3,4-дихлор-фенил)-этиламино] хиназолин-8-карбоновой кислоты	376	0,0005	0,43		

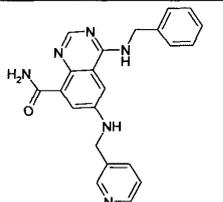
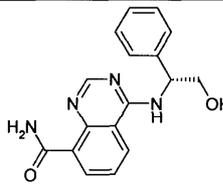
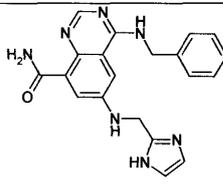
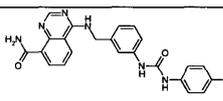
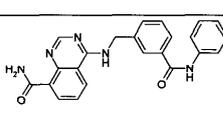
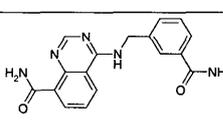
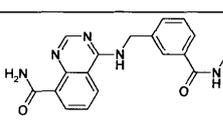
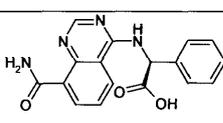
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
3		амид 6-(3-амино-пропокси)-4-(4-трифторметилбензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	420	0,197	7,6		
4		амид 4-[2-амино-1-(3-хлор-фенил)-этиламино] хиназолин-8-карбоновой кислоты	342		4,9		
5		амид 4-(2-амино-1-л-толил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	322	0,0006	0,66		
6		амид 4-(пирролидин-3-иламино) хиназолин-8-карбоновой кислоты	258	0,376			
7		амид 4-(пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	272	0,0615	6,5		
8		амид 4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	272	0,0491	4,300		
9		амид 4-(пиперидин-4-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	272	3,92	10		

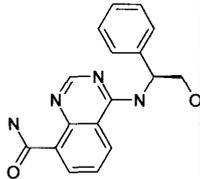
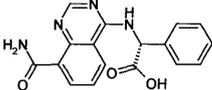
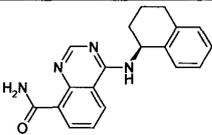
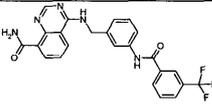
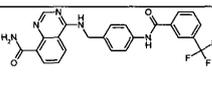
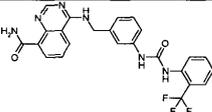
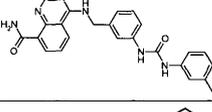
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
10		амид 4-[(пиперидин-4-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	286	2,58	1		
11		8-карбамоил-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хинолин-3-карбоновая кислота	315	0,218	1,3		
12		амид 4-[2-амино-1-(3-метокси-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	338	0,0034	0,77		
13		амид 4-[(2-амино-1-[3-(4-фтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	445	0,0012	0,0012		
14		амид 4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	322	0,0038	0,45		
15		амид 4-((R)-2-циано-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	318	0,0031	0,28		

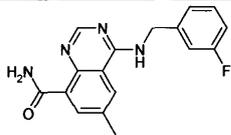
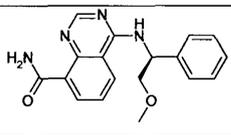
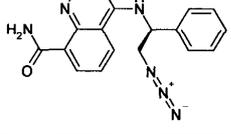
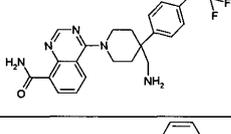
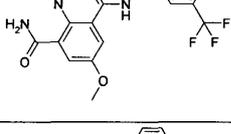
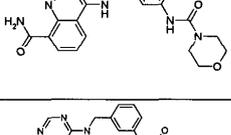
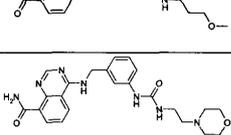
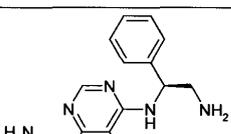
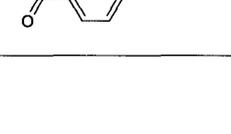
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	РDK1 связывание IC50 [мкМ]
16		амид 4-(4-бром-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	357	0,0066	0,23		
17		амид 4-(3,5-диметокси бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	339	0,111	0,0072	0,0082	
18		амид 4-[(фуран-2-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	269	0,262	0,0066	0,005	
19		амид 4-[(тиофен-2-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	285	0,145	2,6		
20		амид 4-(3-бром-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	357	0,0112	0,19		
21		амид 4-(4-фенокси-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	371	0,230	4,4		
22		амид 4-{3-[3-(2-фтор-фенил)-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	431	0,0783	0,31	0,2	

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
23		амид 4-[3-[3-(2-хлорфенил)-уреидо]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	447	0,0910	0,13	0,091	4,8
24		амид 4-[3-[3-(3-хлорфенил)-уреидо]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	447	0,135	1		
25		амид 4-[3-[3-(2-метокси-фенил)-уреидо]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	443	0,156	0,0026	0,0025	
26		амид 4-[3-[3-(3-фторфенил)-уреидо]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	431	0,0559	0,0011	0,0056	
27		амид 4-[3-[3-(4-фторфенил)-уреидо]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	431	0,199	4,9		
28		амид 4-(3,5-дифторбензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	315	0,0922	0,00086	0,0039	
29		амид 4-[3-(3-изопропил-уреидо)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	379	0,142	0,16		
30		амид 4-(4-метансульфонилбензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	357	0,0137	0,58		
31		амид 6-ацетиламино-4-бензиламино-хиназолин-8-карбоновой кислоты	336	29,2	1,4		
32		амид 4-(2-бромбензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	357	0,245	1,5		

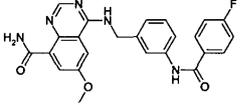
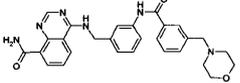
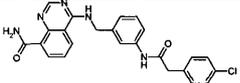
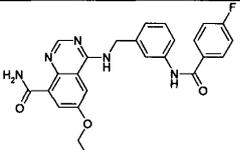
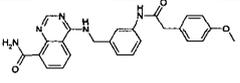
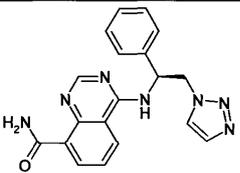
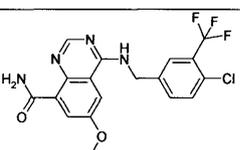
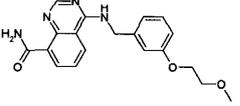
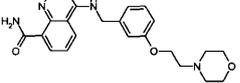
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
33		амид 4,6-бис-бензиламино-хиназолин-8-карбоновой кислоты	384	3,00	0,34		
34		амид 4-{3-[3-(3-метокси-фенил)-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	443	0,0976	0,72		6,3
35		амид 4-{3-[3-бензоил-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	441	0,110	0,83	0,42	
36		амид 4-{3-[3-этил-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	365	0,0676	1,8		
37		амид 4-{3-[3-(3-трифторметил-фенил)-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	481	0,190	7,8		
38		амид 4-[(R)-(1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	319	1,03	7,9		
39		амид 4-((1S,2R)-2-гидрокси-индан-1-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	321	3,09	4,6		
40		амид 4-((R)-1-нафталин-1-ил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	343	0,0421	0,00066	0,011	

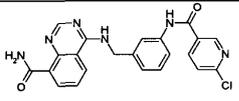
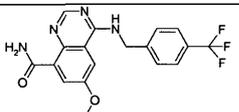
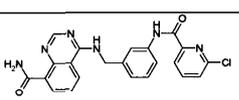
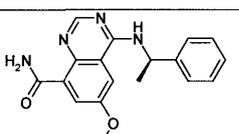
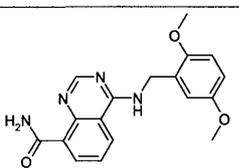
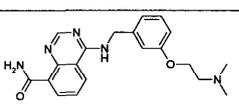
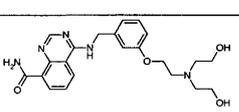
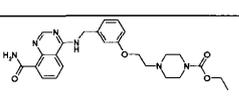
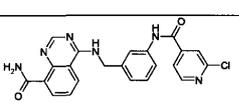
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Aurora А связывание IC50 [мкМ]	Aurora В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
41		амид 4-бензиламино-6-((пиридин-3-илметил)-амино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	385	2,69	6,9		
42		амид 4-((R)-2-гидрокси-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	309	20,3	1,9		
43		амид 4-бензиламино-6-((1H-имидазол-2-илметил)-амино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	374	8,40	0,7		
44		амид 4-{3-[3-(4-хлор-фенил)-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	447	0,149	0,72		
45		амид 4-(3-фенилкарбамоил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	398	0,131	9,1		
46		амид 4-(3-карбамоил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	0	0,0482	0,013	0,0041	
47		амид 4-(3-метилкарбамоил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	336	0,176	1,2	1,8	
48		(S)-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-фенил-уксусная кислота	323	9,18	5,2		

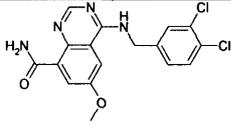
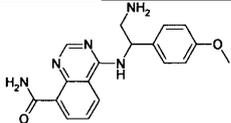
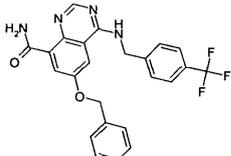
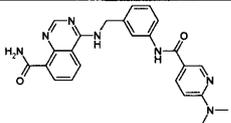
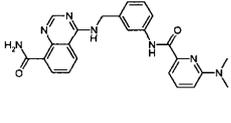
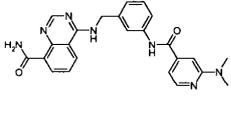
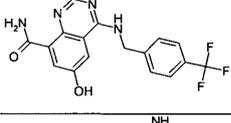
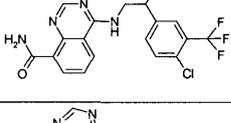
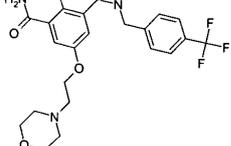
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора В связы- вание IC50 [мкМ]	РДК1 связы- вание IC50 [мкМ]
49		амид 4-((S)-2-гидрокси-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	309	0,541	0,54		
50		(R)-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-фенил-уксусная кислота	323	7,91			
51		амид 4-((S)-(1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)амино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	319	1,57	1,6	0,5	
52		амид 4-[3-(3-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	466	0,0307	1,2		
53		амид 4-[4-(3-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	466	1,31	0,21		
54		амид 4-[3-(2-(2-трифторметил-фенил)-уреидо)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	481	0,0469	0,0047	0,022	
55		амид 4-[3-(3-м-толил-уреидо)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	427	0,0830	0,0021	0,0043	
56		амид 6-амино-4-бензиламино-хиназолин-8-карбоновой кислоты	294	3,20	0,14		

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	РDK1 связывание IC50 [мкМ]
57		амид 4-(3-фтор-бензиламино)-6-метил-хиназолин-8-карбоновой кислоты	311	6,44	1,3		
58		амид 4-((S)-2-метокси-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	323	0,253	2,5		
59		амид 4-((S)-2-азидо-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	334	0,0458	0,45		
60		амид 4-[4-аминометил-4-(4-трифторметокси-фенил)-пиперидин-1-ил]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	0	21,2	5,5		
61		амид 6-метокси-4-(3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	377	0,0031	0,2		
62		амид 4-{3-[(морфолин-4-карбонил)-амино]-бензиламино} хиназолин-8-карбоновой кислоты	407	1,20	3,5		
63		амид 4-{3-[3-(3-метокси-пропил)-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	409	0,456	9,7		
64		амид 4-{3-[3-(2-морфолин-4-ил-этил)-уреидо]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	450	0,836	1,7		
65		амид 4-((S)-2-амино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	308	0,0006	0,31	0,0014	

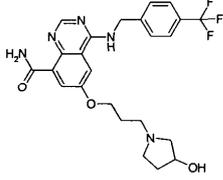
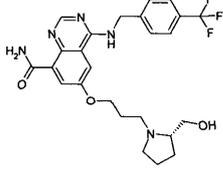
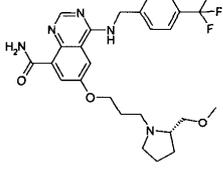
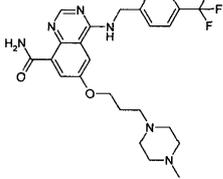
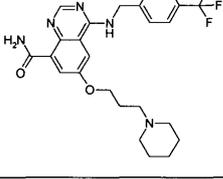
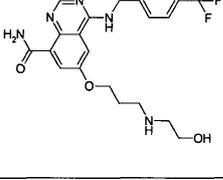
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора В связы- вание IC50 [мкМ]	РDK1 связы- вание IC50 [мкМ]
66		амид 4-{3-[(пиперидин-1-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	405	0,174	0,0084	0,0022	
67		амид 4-(2-бензиламино-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	322	0,896	0,029	0,023	
68		амид 4-[3-(4-метокси бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	428	0,0202	0,00029	0,00035	
69		амид 4-[3-(4-бром-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	477	0,0090	0,00065	0,00071	
70		амид 4-[3-(4-трифторметокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	482	0,111	1,9		
71		амид 4-[3-(4-диметиламино-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	441	0,0117	0,00011	0,00052	
72		амид 4-[3-[(бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-амино]бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	442	0,0097	0,00051	0,0012	
73		амид 4-(3-фенилацетиламино-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	412	0,0817	0,0026	0,0021	
74		амид 4-[3-(3,4-дифтор бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	434	0,0146	0,0011	0,003	
75		амид 4-[3-(4-трифторметилсульфан ил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	498	0,123	0,00039	0,0012	
76		амид 4-(3-бензоиламино-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	398	0,0546			1,9

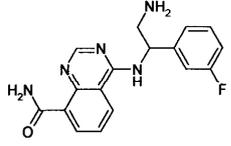
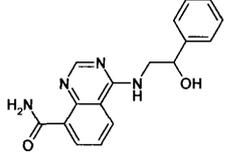
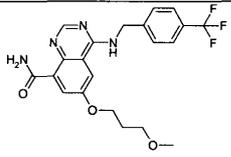
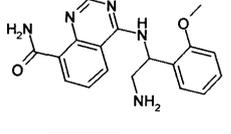
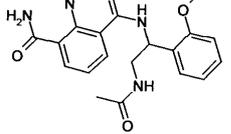
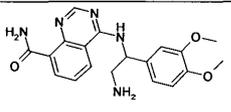
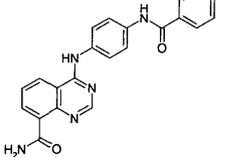
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	РDK1 связывание IC50 [мкМ]
77		амид 4-[3-(4-фтор-бензиламино)-бензиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	446	0,0017	0,0004	0,0017	
78		амид 4-[3-(3-морфолин-4-илметил-бензиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	497	0,0462	0,2		
79		амид 4-[3-[2-(4-хлор-фенил)-ацетиламино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	446	0,0917	0,0084	0,0016	
80		амид 6-этокси-4-[3-(4-фтор-бензиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	460	0,0118	0,0006 3	0,0078	
81		амид 4-[3-[2-(4-метокси-фенил)-ацетиламино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	442	0,0337	2,1		
82		амид 4-((S)-1-фенил-2[1,2,3]триазол-1-ил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	360	0,0292	4,2		
83		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	411	0,0018	0,378		
84		амид 4-[3-(2-метокси-этокси)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	353	0,653	6,2		
85		амид 4-[3-(2-морфолин-4-ил-этокси)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	408	5,88	1,3		

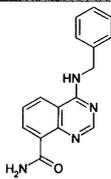
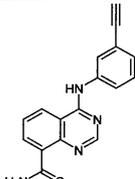
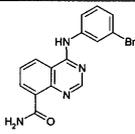
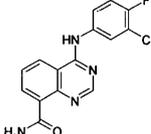
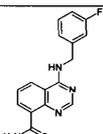
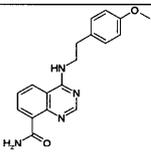
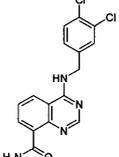
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Aurora А связывание IC50 [мкМ]	Aurora В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
86		амид 4-{3-[(6-хлор-пиридин-3-карбонил)-амино]бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	433	0,0115	0,00065	0,00046	
87		амид 6-метокси-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	377	0,0046	0,59		
88		амид 4-{3-[(6-хлор-пиридин-2-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	433	0,199	0,005	0,0029	
89		амид 6-метокси-4-((R)-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	323	0,0489	0,033		
90		амид 4-(2,5-диметокси бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	339	0,0336	0,341		
91		амид 4-{3-(2-диметиламиноэтокс)-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	366	1,65	1,6		
92		амид 4-{3-[2-[бис-(2-гидрокси-этил)-амино]-этокс]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	426	1,20	0,058	0,088	
93		этиловый эфир 4-(2-{3-[[8-карбамоил-хиназолин-4-иламино]-метил]-фенокс}-этил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты	479	3,93	0,92		
94		амид 4-{3-[(2-хлор-пиридин-4-карбонил)-амино]бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	433	0,0250	0,029	0,025	

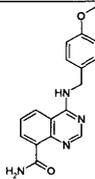
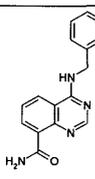
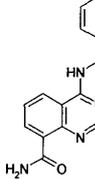
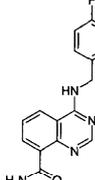
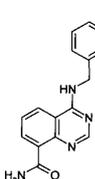
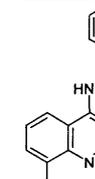
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
95		амид 4-(3,4-дихлор-бензиламино)-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	378	0,0027	0,22		
96		амид 4-[2-амино-1-(4-метокси-фенил)-этиламино] хиназолин-8-карбоновой кислоты	338	0,0007	2		
97		амид 6-бензилокси-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	453	0,432	2,6	2,5	
98		амид 4-{3-[(6-диметиламино-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	442	0,0148	0,0009 7	0,0009 4	
199		амид 4-{3-[(6-диметиламино-пиридин-2-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	442	0,136	0,0063	0,0007 3	
100		амид 4-{3-[(2-диметиламино-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	442	0,0121	0,0015	0,0026	
101		амид 6-гидрокси-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	363	0,0231	0,0003 2	0,0002 4	
102		амид 4-[2-амино-2-(4-хлор-3-трифторметил-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	410	0,0291	1		
103		амид 6-(2-морфолин-4-ил-этокси)-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	476	0,541	0,36		3,5

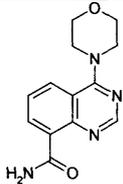
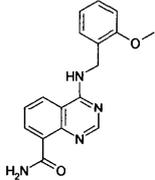
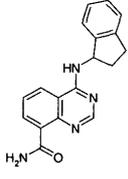
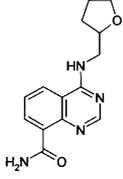
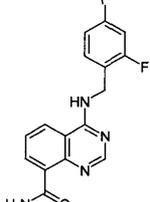
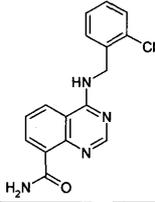
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурога В связы- вание IC50 [мкМ]	РДК1 связы- вание IC50 [мкМ]
104		амид 6-(2-диметиламино-этокси)-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	434	0,233	10		
105		амид 6-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	460	0,219			
106		амид 6-{3-[(2-метокси-этил)-метил-амино]-пропокси}-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	492	0,195	0,0035	0,001	
107		амид 6-{3-[4-(2-гидрокси-этил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	533	0,144	0,0034	0,004	
108		амид 6-(3-морфолин-4-ил-пропокси)-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	490	0,250	0,088	0,6	
109		амид 6-{3-[(2-гидрокси-этил)-метил-амино]-пропокси}-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	478	0,288	1,1		

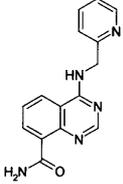
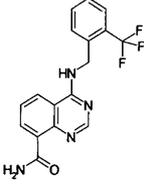
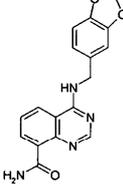
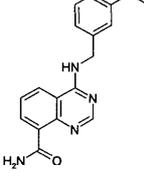
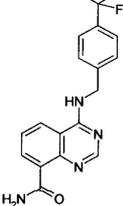
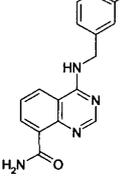
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора В связы- вание IC50 [мкМ]	РДК1 связы- вание IC50 [мкМ]
110		амид 6-[3-(3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пропокси)-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	490	0,187	1,3	1,06	
111		амид 6-[3-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пропокси]-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	504	0,204	0,0067	0,027	
112		амид 6-[3-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пропокси]-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	518	0,128	7,5		
113		амид 6-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропокси]-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	503	0,138	0,0068	0,0062	
114		амид 6-(3-пиперидин-1-ил-пропокси)-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	488	0,127	0,00018		
115		амид 6-[3-(2-гидрокси-этиламино)-пропокси]-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	464	0,0601	0,0058	0,0016	

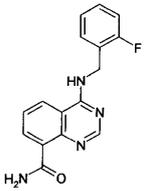
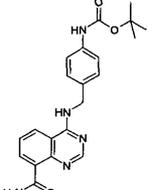
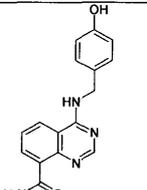
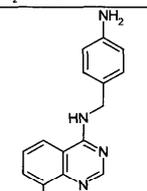
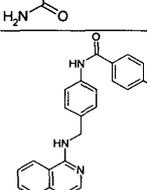
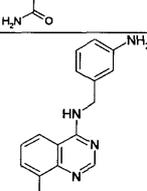
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора В связы- вание IC50 [мкМ]	PDK1 связы- вание IC50 [мкМ]
116		амид 4-[2-амино-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	326	0,0005	0,28		
117		амид 4-(2-гидрокси-2-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	309	0,0628	0,49		
118		амид 6-(3-метокси-пропокси)-4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	435	0,0238	0,078	0,17	
119		амид 4-[2-амино-1-(2-метокси-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	338	0,0057	1,5	0,048	
120		амид 4-[2-ацетиламино-1-(2-метокси-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	380	0,175	0,0019	0,0071	
121		амид 4-[2-амино-1-(3,4-диметокси-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	368	0,0005	4,9		
122		амид 4-(4-бензоиламино-фениламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	384	0,658	0,59		

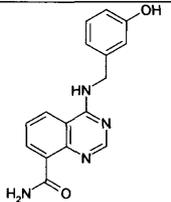
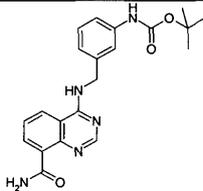
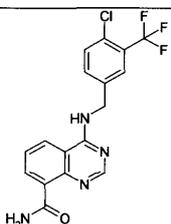
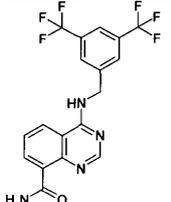
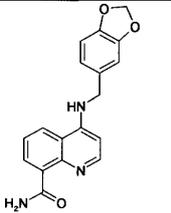
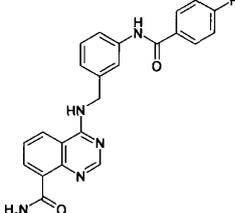
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	РДК1 связывание IC50 [мкМ]
123		амид 4-бензиламино-хиназолин-8-карбоновой кислоты	279	0,0615	4,3		
124		амид 4-(3-этинил-фениламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	289	1,12	1		
125		амид 4-(3-бром-фениламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	343	0,671	1,48		
126		амид 4-(3-хлор-4-фтор фениламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	318	3,48	6		
127		амид 4-(3-фтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	297	0,0316	0,76	0,0015	
128		амид 4-[2-(4-метоксифенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	323	0,242	10		
129		амид 4-(3,4-дихлор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	348	0,0016	0,13		

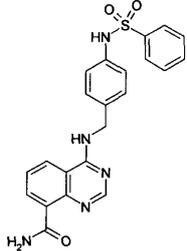
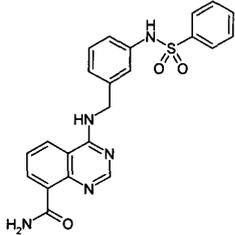
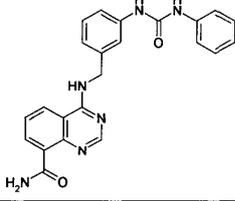
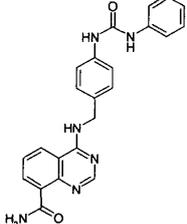
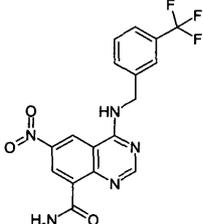
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Aurora А связывание IC50 [мкМ]	Aurora В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
130		амид 4-(4-метокси-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	309	0,0300	0,23		
131		амид 4-[(нафталин-1-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	329	0,0615	0,34	0,388	
132		амид 4-((S)-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	293	2,84	0,41		
133		амид 4-(4-фтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	297	0,0431	0,092		
134		амид 4-(3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	347	0,0133 0,0207	0,58		
135		амид 4-(2-метил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	293	0,321	8,8		

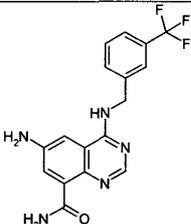
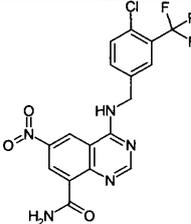
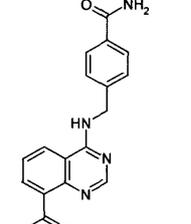
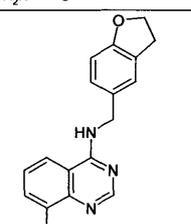
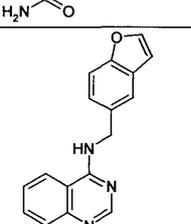
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	РДК1 связывание IC50 [мкМ]
136		амид 4-морфолин-4-ил-хиназолин-8-карбоновой кислоты	259	7,28	7,4		
137		амид 4-(2-метоксибензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	309	0,183	0,032		
138		амид 4-(индан-1-иламино)иназолин-8-карбоновой кислоты	305	1,98	4,3		
139		амид 4-[(тетрагидрофуран-2-илметил)амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	273	4,31	5,8		
140		4-(2,4-дифторбензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты амид	315	0,101	0,0022	0,00059	
141		амид 4-(2-хлорбензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	314	0,243	0,74		

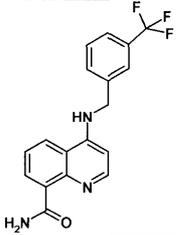
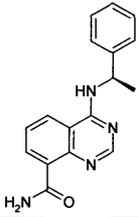
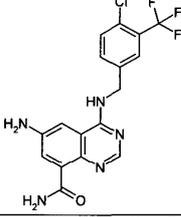
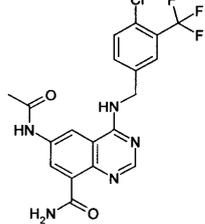
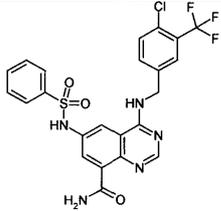
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
142		амид 4-[(пиридин-2-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	280	2,45	10		
143		амид 4-(2-трифторметил-ениламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	347	0,469	0,0081	0,0076	
144		амид 4-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	323	0,0272	0,00037	0,0039	
145		амид 4-(3-метокси-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	309	0,0237	0,35		
146		амид 4-(4-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	347	0,0025	0,55	0,7	
147		амид 4-(3-метил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	293	0,534	0,1		

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора В связы- вание IC50 [мкМ]	РDК1 связы- вание IC50 [мкМ]
148		амид 4-(2-фтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	297	0,101	1		
149		трет-бутиловый эфир {4-[(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-метил]-фенил}-карбаминовой кислоты	394	5,01	7,5		
150		амид 4-(4-гидрокси-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	295	0,0769	0,58		
151		амид 4-(4-амино-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	294	0,210	9,3		
152		амид 4-[[4-(4-фтор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	416	1,67	1,7		
153		амид 4-(3-амино-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	294	0,247	1,8		

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Aurora А связывание IC50 [мкМ]	Aurora В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
154		амид 4-(3-гидрокси-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	295	0,0243	1,9	2,5	
155		трет-бутиловый эфир {3-[(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-метил]-фенил}-карбаминовой кислоты	394	0,256	0,57		
156		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	382	0,0012	0,74	0,5	
157		амид 4-(3,5-бис-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	415	0,268	1,5		
158		амид 4-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)-амино]-хинолин-8-карбоновой кислоты	322	0,706	5,2		
159		амид 4-[3-(4-фтор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	416	0,0143	0,58	0,33	

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Aurora А связывание IC50 [мкМ]	Aurora В связывание IC50 [мкМ]	PDK1 связывание IC50 [мкМ]
160		амид 4-(4-бензолсульфонамин о-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	434	0,285	4,2		
161		амид 4-(3-бензолсульфонамин о-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	434	0,524	4,9		
162		амид 4-[3-(3-фенил-уреидо)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	413	0,152	0,0016	0,0015	
163		амид 4-[4-(3-фенил-уреидо)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	413	> 18,5	0,41		
164		амид 6-нитро-4-(3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	392	16,8	5,9		

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	РДК1 связывание IC50 [мкМ]
165		амид 6-амино-4-(3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	362	0,371	1,2		
166		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-нитро хиназолин-8-карбоновой кислоты	427	> 24,6	10		
167		амид 4-(4-карбамоил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	322	0,394	10		
168		амид 4-[(2,3-дигидро-бензофуран-5-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	321	0,0132	0,66		
169		амид 4-[(бензофуран-5-илметил)-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	319	0,0142	1		

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора А связы- вание IC50 [мкМ]	Аурора В связы- вание IC50 [мкМ]	PDK1 связы- вание IC50 [мкМ]
170		амид 4-(3-трифторметил-бензиламино)-хинолин-8-карбоновой кислоты	346	0,132	0,0039	0,012	
171		амид 4-((R)-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	293	0,0850	0,002	0,0008 2	
172		амид 6-амино-4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	397	0,0723	0,0049	0,013	
173		амид 6-ацетиламино-4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	439	0,141	3,6		
174		амид 6-бензолсульфонамин о-4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	537	3,13	3,4		

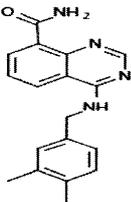
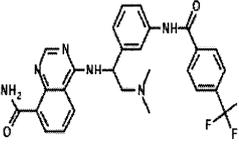
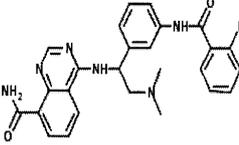
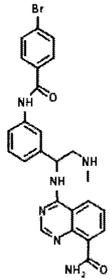
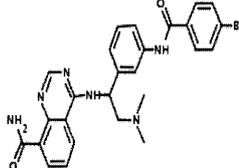
№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 К связывание IC50 [мкМ]	Aurora А связывание IC50 [мкМ]	Aurora В связывание IC50 [мкМ]	РDК1 связывание IC50 [мкМ]
175		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-(3-фенил-уреидо)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	516	> 36,4	6,8		
176		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-((пиридин-4-карбонил)-амино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	502	0,356	0,95	0,68	
177		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-(3-фенил-пропиониламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	529	16,2	3,4		
178		амид 6-бензиламино-4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	487	1,65	1,2		
179		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-((изоксазол-5-карбонил)-амино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	492	5,55	0,34		
180		4-[8-карбамоил-4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-хиназолин-6-илкарбамоил]-бензолсульфонил фторид	583	4,46	0,11		

№	Структура	Химическое название	МС (M+1)	p70S6 K связывание IC50 [мкМ]	Аурора А связывание IC50 [мкМ]	Аурора В связывание IC50 [мкМ]	РДК1 связывание IC50 [мкМ]
181		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-[(хиноксалин-2-карбонил)-амино] хиназолин-8-карбоновой кислоты	553	22,1	10		
182		амид 4-(4-хлор-3-трифторметил-бензиламино)-6-(2-тиофен-2-ил-ацетиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	520	2,51	7,3		
183		амид 4-[3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	407	0,828	1		

Таблица 2

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РДК1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
184	352	0,2300		0,00012		амид 6-метокси-4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
185	404	1		0,00014		амид 4-[2-диметиламин-о-1-(4-трифторметил-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

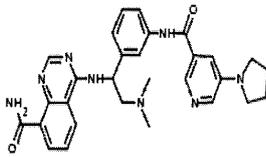
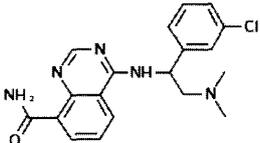
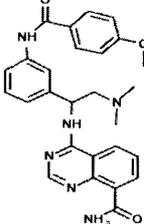
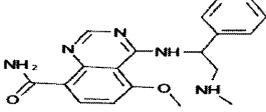
№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
186	322	0,2200		0,00028		амид 4-((R)-2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
187	391	0,5400		0,00036		амид 4-[1-(3,4-дихлор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
188	338	0,0480		0,00039		амид 4-((S)-2-амино-1-фенил-этиламино)-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
189	477	0,00044		0,00042		амид 4-{1-[3-(3,4-дифтор-бензоиламино)-фенил]-2-метиламино-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
190	370	0,4800		0,00042		амид 4-[1-(3-фтор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

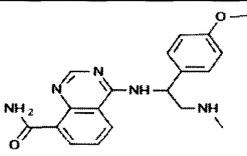
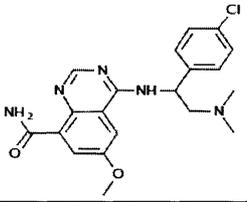
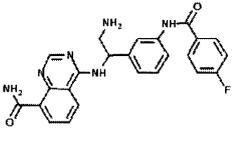
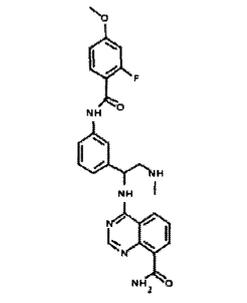
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
193	307			0,00053		амид 4-(3,4-диметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
194	523	0,00026		0,00055		амид 4-(2-диметиламин о-1-[3-(4-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
195	473	0,00076		0,00058		амид 4-(2-диметиламин о-1-[3-(2-фтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
196	519/520	0,00017		0,00061		амид 4-{1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-2-метиламино-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
197	533-535	0,00058		0,00065		амид 4-{1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-2-диметиламин о-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

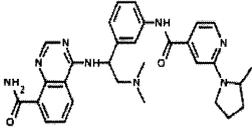
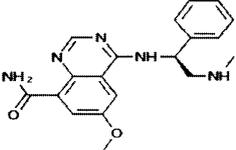
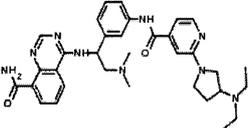
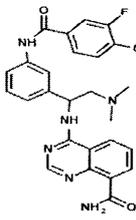
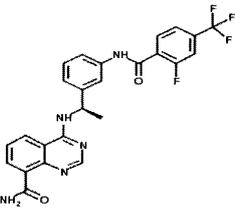
№	МС (М+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
199	356	0,0940		0,00066		амид 4-[1-(3-хлор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
201	525	0,00027	0,0014	0,00068		амид 4-(2-диметиламин о-1-{3-[(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
202	370	0,1000		0,00068		амид 4-[(S)-1-(3-фтор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральнос
204	386	0,2100		0,00072		амид 4-[1-(3-хлор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
205	404	0,1400		0,00079		амид 4-[1-(3,4-дихлор-фенил)-2-диметиламин о-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
206	539	0,00061		0,0008		амид 4-(2-диметиламин о-1-{3-[(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2]бириди нил-4'-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
207	491	0,0013		0,00081		амид 4-(1-{3-[(2-хлор-пиридин-4-карбонил)-амино]-фенил}-2-диметиламин о-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
208	441	0,00074		0,00082		амид 4-[1-(3-бензоиламино-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
209	477	0,0010		0,00084		амид 4-[1-(3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
210	416	0,4800		0,00089		амид 4-[1-(3-бром-фенил)-2-диметиламин о-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (М+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
211	340	0,2300		0,00095		амид 4-[1-(3-фтор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
212	489	0,0011		0,00099		амид 4-[1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
213	541	0,00025		0,0010		амид 4-[2-диметиламин о-1-[3-(2-фтор-4-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
214	499	0,0049		0,0010		амид 4-(2-диметиламин о-1-[3-[(2-диметиламин о-пиридин-4-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
215	471	0,00024		0,0011		амид 4-{1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-2-метиламино-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
216	525	0,00084		0,0011		амид 4-(2-диметиламин о-1-{3-[(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
217	370	0,3800		0,0011		амид 4-[1-(3-хлор-фенил)-2-диметиламин о-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
219	485	0,00067		0,0013		амид 4-{2-диметиламин о-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
221	353	0,6700		0,0013		амид 5-метокси-4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (М+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
222	352	2,4000		0,0013		амид 4-[1-(4-метокси-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
223	525	0,00017800		0,0014		амид 4-[2-метиламино-1-[3-(4-трифторметокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
224	400	0,38000		0,0014		амид 4-[1-(4-хлор-фенил)-2-диметиламино-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
225	445	0,00120		0,0015		амид 4-[2-амино-1-[3-(4-фтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
228	489	0,00034		0,0021		амид 4-[1-[3-(2-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
229	539	0,00110		0,0021		амид 4-[2-диметиламин о-1-(3-[[2-(2-метил-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-карбонил]-амино]-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
230	352			0,0022		амид 6-метокси-4-((S)-2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	 хиральное
231	596	0,01900		0,0024		амид 4-[1-(3-[[2-(3-диэтиламино-пирролидин-1-ил)-пиридин-4-карбонил]-амино]-фенил)-2-диметиламин о-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
233	503	0,00130	0,0019	0,0026		амид 4-[2-диметиламин о-1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
234	498	0,00025		0,0027		амид 4-((R)-1-[3-(2-фтор-4-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	 хиральное

№	МС (М+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
235	384	0,18000		0,0028		амид 4-((S)-2-этиламино-1-фенил-этиламино)-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
236	384	0,11000		0,0028		амид 4-((S)-2-диметиламино-о-1-(3-фтор-фенил)-этиламино)-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
237	354	0,31000		0,0029		амид 4-((S)-2-этиламино-1-(3-фтор-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
238	574	0,00040		0,0032		4-((3-(аллил-амид метиламино)-1-[3-(4-бром-бензоиламино)-пропиламино]-фенил)-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
239	443	7,0000e-05		0,0033		амид 4-((R)-1-{3-[(6-метокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
240	456	0,01500	0,00043000	0,0033		амид 4-(1-(3-((бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-амино)-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
241	445	3,0000e-05		0,0034		амид 4-((R)-1-(3-((5-изопропил-1H-пиразол-3-карбонил)-амино)-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
242	338	0,77000		0,0034		амид 4-[2-амино-1-(3-метокси-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
243	467	1		0,0034		трет-бутил [2-[[8-(аминокарбонил)хиназолин-4-ил]амино]-2-(3-нитрофенил)этил]метилкарбамат	
244	434	0,00016	0,00025	0,0035		амид 4-[3-(2,4-дифтор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
245	336	0,13000	0,0024	0,0035		амид 4-((S)-2-диметиламин-о-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
246	444	9,0000e-05		0,0037		амид 4-{1-[3-(3-фтор-4-метил-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
247	446	0,00097	0,0004	0,0037		амид 4-{1-[3-(4-фтор-3-гидрокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
248	321, 4	0,45000		0,0038		амид 4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
249	505	0,00230	0,0043	0,0039		амид 4-{1-[3-(2,4-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-диметиламино-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
250	467	0,00012	0,00035	0,0040		амид 4-[3-(2,4-дихлор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
251	457	0,00033		0,0040		амид 4-(1-{3-[(6-метокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
252	509	0,00062400		0,0040		амид 4-{2-метиламино-1-[3-(4-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
253	427	0,00030		0,0041		амид 4-((R)-1-{3-[(6-метилпиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральнос
254	537	0,00099	0,0016	0,0041		амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(4-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
255	492	0,00052		0,0044		амид 4-{1-[3-(2,4-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
256	381	1		0,0044		4-{[2-(диметиламино)-1-(3-нитрофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксамид	

№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
257	332			0,0044	79	амид 4-[2-(1H-индол-3-ил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
258	468	0,00034	0,0011	0,0045		амид 4-{3-[5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
259	424	0,05700		0,0046		амид 6-циклопропилметокси-4-[2-диметиламино-о-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
261	440	0,00027		0,0048		амид 4-((R)-1-[3-(3,4-диметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
262	462	0,30000		0,0049		амид 6-бензилокси-4-[1-(3-хлор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

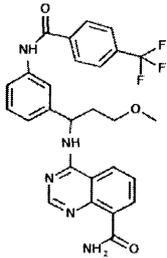
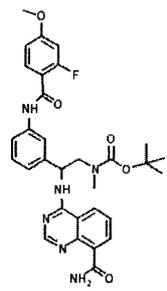
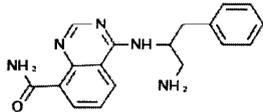
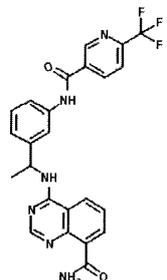
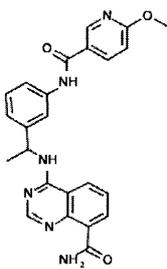
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
263	498	0,00011		0,0050		амид 4-((R)-1-[3-(2-фтор-5-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
264	472	0,00170		0,0050		амид 4-((2-[(2-гидроксиэтил)-метиламино]-пиридин-4-карбонил)-амино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
265	548	0,00012	0,00035	0,0051		амид 4-[1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-3-диметиламино-о-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
266	438			0,0052		амид 4-((R)-1-{3-[(6-циано-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
267	477/ 479			0,0059		амид 4-((R)-1-{3-[(5-хлор-6-метокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
268	458	3,0000e-05		0,0063		амид 4-((R)-1-{3-[(5-трет-бутил-2Н-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
269	443	0,00022		0,0063		амид 4-((R)-1-{3-[(2-метокси-пиридин-4-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
270	456			0,0065		амид 4-((R)-1-{3-[[бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
271	458	8,0000e-05	0,0013	0,0066		амид 4-(1-[3-[(5-трет-бутил-2Н-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
272	491	0,00026	0,00066	0,0066		амид 4-{1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
273	541	0,01300		0,0066		трет-бутиловый эфир [2-(3-бензоиламино-фенил)-2-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-этил]-метилкарбаминовой кислоты	
274	366	0,57000		0,0068		амид 4-[2-диметиламин-о-1-(3-метокси-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
275	492	0,00040		0,0070		амид 4-{1-[3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аура А связывание, IC50 [мкМ]	Аура В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
276	460	0,00038		0,0071		амид 4-((R)-1-[3-(4-хлор-3-метил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
277	398	0,09800		0,0072		амид 4-[2-диметиламин о-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-этокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
278	473			0,0073		амид 4-((R)-1-{3-[(5,6-диметокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
279	336	0,67000		0,0074		амид 4-((S)-2-этиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
280	509	0,00021		0,0081		амид 4-{1-[3-(4-бром-3-фтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
281	442	0,00039		0,0081		амид 4-[1-(3-бензоиламино-фенил)-2-метокси-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
282	448			0,0082		амид 4-((R)-1-[3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
283	478			0,0086		амид 4-((R)-1-[3-(2,6-дифтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
284	322	0,11000	0,0096	0,0087		амид 4-((R)-3-амино-1-фенил-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
285	354	0,92000		0,0089		амид 4-[2-диметиламино-о-1-(4-фтор-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
286	524	0,00018	0,0013	0,0090		амид 4-{3-метокси-1-[3-(4-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
287	589	0,00220		0,0090		трет-бутиловый эфир {2-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-2-[3-(2-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этил}-метил-карбаминовой кислоты	
288	322	0,13000		0,0090		амид 4-(2-амино-1-бензил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
291	481	0,00021		0,0091		амид 4-(1-{3-[(6-трифторметил-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
292	443	0,00010		0,0092		амид 4-(1-{3-[(6-метокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
293	381	1		0,0093		4-((3-(метиламино)-1-(3-нитрофенил)пропил)амино)хиназолин-8-карбоксамид	
294	454	0,00046		0,0094		амид 4-((1-(3-(4-циано-3-фтор-бензоиламино)-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
295	495	0,00110	0,0014	0,0094		амид 4-((1-(3-(6-трифторметил-пиридин-3-карбонил)-амино)-фенил)-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
296	589	0,00740		0,0094		трет-бутиловый эфир (2-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-2-(3-(3,4-дифтор-бензоиламино)-фенил)-этил)-метил-карбаминовой кислоты	
297	384	0,57000		0,0095		амид 4-[(S)-2-этиламино-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

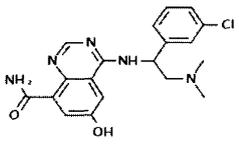
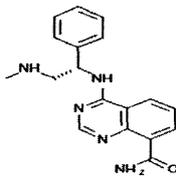
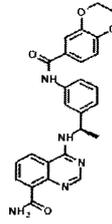
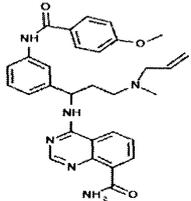
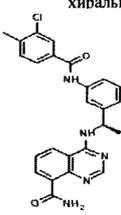
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
298	447	0,00073		0,0096		амид 4-((R)-1-{3-[(2,4-диметилтиазол-5-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
299	464	0,00020	0,0012	0,0100		амид 4-{1-[3-(4-хлор-3-фтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
300	492	0,00120		0,0100		амид 4-{1-[3-(2,3-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
301	447	0,00130	0,0004	0,0100		амид 4-{1-[3-[(6-хлор-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
302	325			0,0100		амид 4-{1-[3-(3-фтор-фенил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
303	448			0,0100		амид 4-((R)-1-[3-(2,3-дифтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
304	322	0,05000		0,0100		амид 4-((S)-2-амино-1-бензил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
305	338	0,56000		0,0110		амид 6-гидрокси-4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
306	448			0,0110		амид 4-((R)-1-[3-(2,5-дифтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
307	433	0,00035		0,0110		амид 4-((R)-1-[3-((2-метилтиазол-5-карбонил)-амино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>

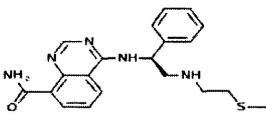
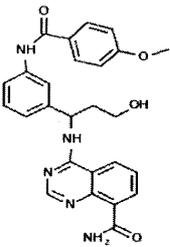
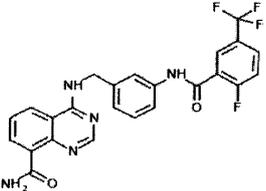
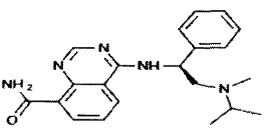
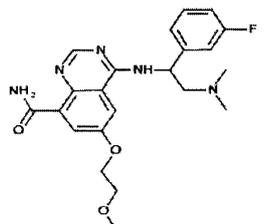
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
308	470	0,00020		0,0120		амид 4-(1-{3-[[5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбонил]-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
309	427	0,00085	0,00032	0,0120		амид 4-(1-{3-[[6-метил-пиридин-3-карбонил]-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
310	490	0,02700		0,0120		амид 4-[2-диметиламино-о-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-(4-метокси-бензилокси)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
312	497, 2	0,00230		0,0130		амид 4-(3-[[6-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-карбонил]-амино]-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
313	505	0,00390	0,0025	0,0130		амид 4-[1-[3-(2,3-дифторбензоиламино)-фенил]-3-диметиламино-о-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
314	531	0,00390		0,0130		амид 4-[1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)-фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
316	495	0,00073	0,00069	0,0140		амид 4-[3-(4-бромбензоиламино)-4-фторбензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
317	351	1		0,0140		амид 4-[1-(3-аминофенил)-2-диметиламино-о-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
319	535	5,0000e-05		0,0150		амид 4-[1-[3-(4-бромбензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
320	481	7,0000e-05		0,0150		амид 4-((R)-1-{3-[(6-трифторметил-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
321	450	0,00035	0,00047	0,0150		амид 4-[3-(4-хлор-3-фтор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
322	492	0,00063		0,0150		амид 4-{1-[3-(2,5-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
323	430	0,00094		0,0150		амид 4-{1-[3-(3-фтор-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
324	424	0,07300		0,0150		амид 6-циклобутокси-4-[2-диметиламино-о-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
325	386	0,33000		0,0150		амид 4-[1-(3-хлор-фенил)-2-диметиламин-о-этиламино]-6-гидрокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
326	322	2,5000		0,0150		амид 4-((S)-2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
329	470			0,0150		амид 4-((R)-1-{3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
330	525	0,00016	0,0018	0,0160		амид 4-{3-(аллил-метиламино)-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
331	460	0,00056		0,0160		амид 4-((R)-1-[3-(3-хлор-4-метил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
332	559	0,00058	0,0045	0,0160		амид 4-{3-азетидин-1-ил-1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
333	450	0,00097		0,0160		амид 4-{2-метокси-1-[3-(4-метокси-бензоиламино)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
334	470	0,00110	0,00089	0,0160		амид 4-{1-[3-[(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
335	577	0,00373		0,0160		трет-бутиловый эфир {2-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-2-[3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-фенил]-этил}-метил-карбаминовой кислоты	
336	370	0,16000		0,0160		амид 4-[2-диметиламино-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-гидрокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

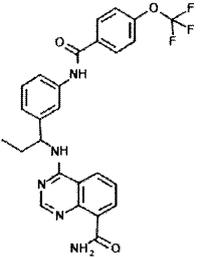
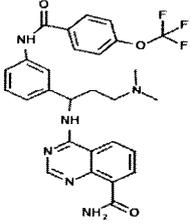
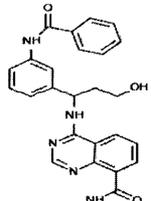
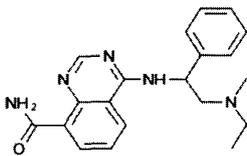
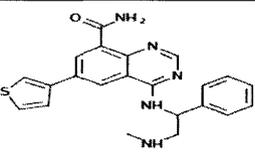
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
337	382	0,33000		0,0160		амид 4-[(S)-2-(2-метилсульфанил-этиламино)-1-фенил-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
338	472	9,0000e-05		0,0170		амид 4-{3-гидрокси-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
339	484	0,00017	0,00017	0,0170		амид 4-[3-(2-фтор-5-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
340	364	0,14000		0,0180		амид 4-[(S)-2-(изопропилметил-амино)-1-фенил-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
341	428	0,21000		0,0180		амид 4-[2-диметиламино-о-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-(2-метоксиэтокси)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

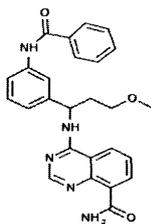
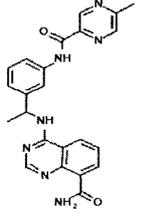
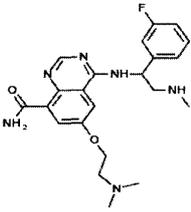
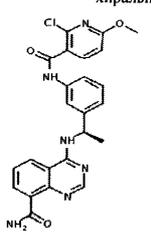
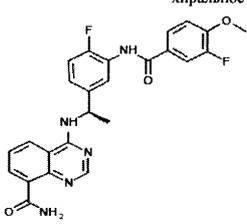
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
342	384	0,53000		0,0180		амид 4-[2-диметиламин о-1-(4-фтор-фенил)-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
343	343			0,0180		амид 4-[1-(3,5-дифтор-фенил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
344	470			0,0180		амид 4-((R)-1-{3-[(5-трифтормети л-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
345	460			0,0180		амид 4-((R)-1-[3-(2-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
347	428	0,00015		0,0190		амид 4-{3-[(2-метиламино-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
348	484	0,00440	0,0210	0,0190		амид 4-{3-[(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
349	273			0,0190		амид 4-((R)-1-метил-пентиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
350	456			0,0190		амид 4-((R)-1-[3-(4-метокси-3-метил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
351	367	0,79000		0,0190		амид 4-[(S)-2-(2-метокси-этиламино)-1-фенил-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
352	410	8,0000e-05		0,0200		амид 4-((R)-1-[3-(4-циано-пиридин-2-иламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
353	492	0,00020	0,0031	0,0200		амид 4-{1-[3-(3,4-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
355	495			0,0200		амид 4-((R)-1-{3-[(2-метил-6-трифторметил-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
356	496	0,00049		0,0210		амид 4-[3-(аллил-метиламино)-1-(3-бензоиламино-фенил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
357	472	0,00069	0,0110	0,0210		амид 4-[3-[(6-[(2-гидрокси-этил)-метиламино]-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
358	412	0,00091	0,0024	0,0210		амид 4-[1-(3-бензоиламино-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

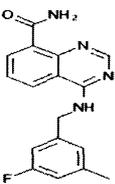
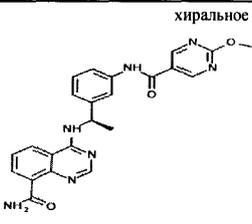
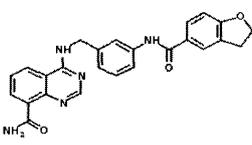
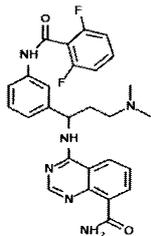
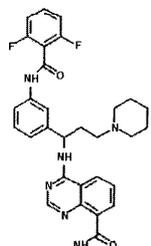
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
359	416	0,00094		0,0210		амид 4-(1-{3-[(2-метилфуран-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
360	573	0,00100	0,0014	0,0210		амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)-фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
361	517	0,00140	0,0023	0,0210		амид 4-{3-диметиламин о-1-[3-(2-фтор-4-метоксибензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
362	468	0,00180	0,0021	0,0210		амид 4-{3-(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)-амино}-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
363	487	0,01900	0,0078	0,0210		4-{3-амид диметиламин о-1-[3-(2-фторбензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

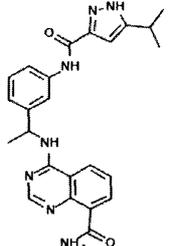
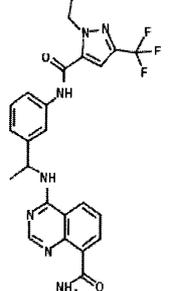
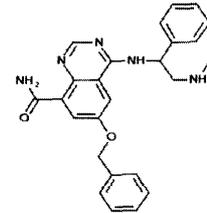
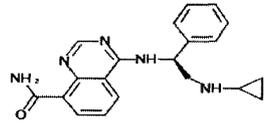
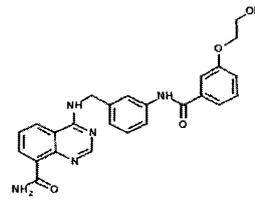
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
364	510	0,00032		0,0220	77	амид 4-{1-[3-(4-трифторметоксифенил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты}	
365	553	0,00042	0,0022	0,0220		амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(4-трифторметоксифенил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты}	
366	442	0,00180		0,0220		амид 4-{1-[3-бензоиламино-фенил]-3-гидрокси-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты}	
367	350	0,50000		0,0220		амид 4-{2-(этил-метиламино)-1-фенил-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты}	
368	404			0,0220		4-(2-амид метиламино-1-фенил-этиламино)-6-тиофен-3-ил-хиназолин-8-карбоновой кислоты}	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
370	456	0,00038		0,0230		4-[1-(3-амид бензоиламино-фенил)-3-метокси-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
371	428	0,00360		0,0230		амид 4-((1-{3-[(5-метил-пирозин-2-карбонил)-амино]-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
372	427	1		0,0230		амид 6-(2-диметиламин о-этокс)-4-[1-(3-фтор-фенил)-2-метиламино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
373	477			0,0230		амид 4-((R)-1-{3-[(2-хлор-6-метокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	 хиральное
374	478	0,00012		0,0240		амид 4-((R)-1-[4-фтор-3-(3-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	 хиральное

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
375	467	0,00029	0,0003	0,0240		амид 4-[3-(3,4-дихлор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
376	482	0,00110		0,0240		амид 4-[3-[(2-морфолин-4-ил-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
377	313	0,14000		0,0240		амид 4-(3-хлор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
379	474	0,00099		0,0250		амид 4-[1-[3-(2-фтор-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
380	395	1,6000		0,0250		амид 4-[3-диметиламин о-1-(3-нитро-фенил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
381	481			0,0250		амид 4-((R)-1-{3-[(5-трифтормети л-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

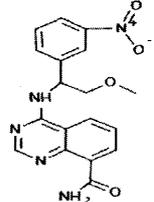
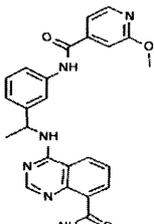
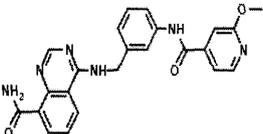
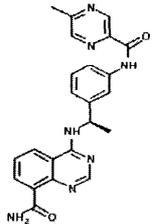
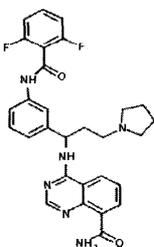
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
382	348			0,0256		амид 4-(5-фенил-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
383	472	0,00270	0,0130	0,0260		амид 4-{3-[3-(3-гидрокси-пропокси)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
384	486	0,00500	0,0035	0,0260		амид 4-[3-{2-[(2-метокси-этил)-метиламино]-пиридин-4-карбонил}-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
385	455	0,02200		0,0260		амид 4-[3-(3-диметиламин ометил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
386	485	0,04000		0,0260		амид 4-{3-[3-(2-диметиламин о-этокси)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
387	350	0,80000		0,0260		амид 4-((S)-2-изопропиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное

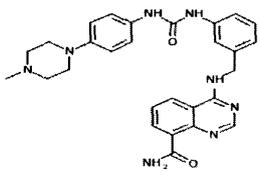
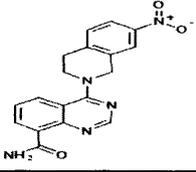
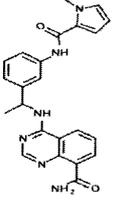
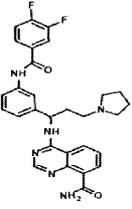
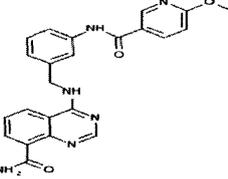
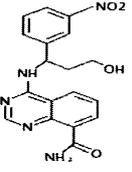
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
388	311			0,0260		амид 4-(3-фтор-5-метил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
389	444	0,00025		0,0260		амид 4-((R)-1-{3-[(2-метокси-пиримидин-5-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
390	440	0,00023	0,00046	0,0270		амид 4-{3-[(2,3-дигидробензофуран-5-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
391	505	0,00110	0,0059	0,0270		амид 4-{1-[3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-диметиламино-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
392	545	0,00310		0,0270		амид 4-{1-[3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
394	444	6,0000e-05	0,00027	0,0280		амид 4-(1-{3-[(5-изопропил-1H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
395	498	0,00290	0,00058	0,0280		амид 4-(1-{3-[(2-этил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
396	428	0,40000		0,0280		амид 6-бензилокси-4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
397	348	0,46000		0,0280		амид 4-((S)-2-циклопропиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
398	458	0,00500		0,0290		амид 4-{3-[3-(2-гидроксиэтокси)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
399	545	0,00800		0,0290		амид 4-{1-[3-(2,4-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
400	307			0,0290		амид 4-(3,5-диметил-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
401	514			0,0290		амид 4-((R)-1-[3-(2-хлор-5-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
403	492	0,00018		0,0300		амид 4-{1-[3-(2-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
404	442	0,00020	0,0030	0,0300		амид 4-[3-(4-метокси-3-метил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

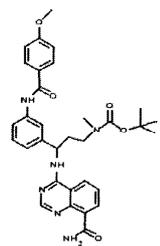
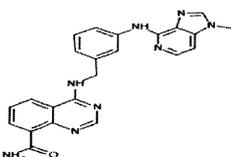
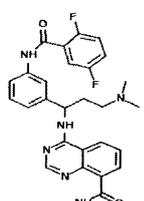
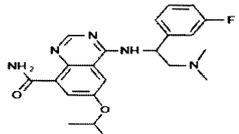
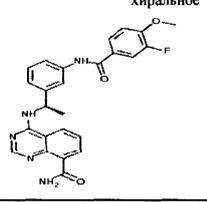
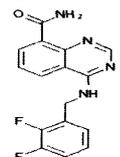
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
405	486	0,00030		0,0300		амид 4-{1-[3-[[5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил]-3-метокси-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
406	364	0,39000		0,0300		амид 4-[2-(метилпропил-амино)-1-фенил-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
408	595	0,00610		0,0310		амид 4-{1-[3-(2-фтор-4-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
409	519	0,00820		0,0310		амид 4-{1-[3-(4-бром-бензиламино)-фенил]-2-диметиламин-о-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
411	315	0,43000		0,0310		амид 4-(3,4-дифтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

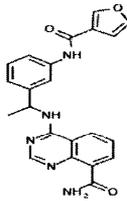
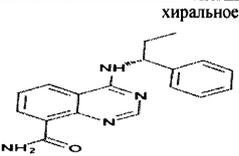
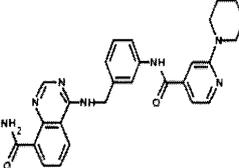
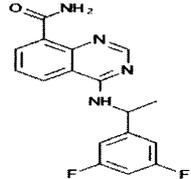
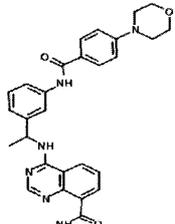
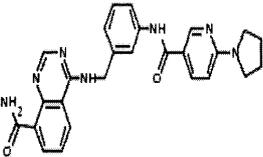
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
412	368	0,55000		0,0310		амид 4-[2-метокси-1-(3-нитро-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
414	443	0,00053	0,0023	0,0320		амид 4-(1-{3-[(2-метокси-пиридин-4-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
415	429	0,00093		0,0320		амид 4-{3-[(2-метокси-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
416	428	0,00310		0,0320		амид 4-((R)-1-{3-[(5-метил-пиразин-2-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
418	531	0,00360		0,0330		амид 4-{1-[3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

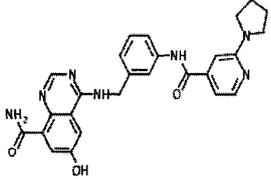
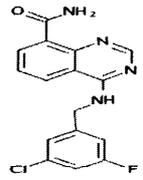
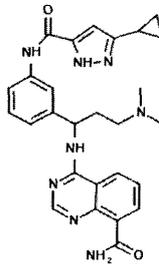
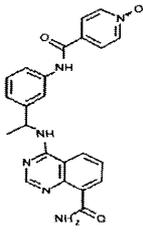
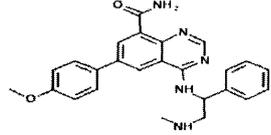
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
419	511	0,04000	0,3700	0,0330		амид 4-(3-{3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-уреидо}-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
420	350	0,69000		0,0330		амид 4-(7-Нитро-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
421	415	0,00036		0,0340		амид 4-(1-{3-[(1-метил-1H-пиррол-2-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
422	531	0,00061		0,0340		амид 4-{1-[3-(3,4-дифторбензоиламино)-фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
423	429	0,00066	4,2000e-05	0,0340		амид 4-{3-[(6-метокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
424	368	0,52000		0,0340		4-[[3-гидрокси-1-(3-нитрофенил)пропил]амино]-хиназолин-8-карбоксамид	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
425	460	0,00025	0,00057000	0,0350		амид 4-{1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
426	483	0,00037	4,6000e-05	0,0350		амид 4-{1-[3-(4-диэтиламино-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
427	327	0,60000		0,0350		амид 4-(3-фтор-бензиламино)-5-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
428	473			0,0350		амид 4-((R)-1-{3-[(2,6-диметокси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
429	486	0,00450	0,0720	0,0360		амид 4-{3-[3-(3-метокси-пропокси)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (М+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
430	471	0,02000	0,0130	0,0360		амид 4-{3-[3-(2-метиламино-этокси)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
431	321			0,0360		амид 4-((R)-1-фенил-бутиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
432	506			0,0360		амид 4-((R)-1-[3-(2-хлор-4,5-диметокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
433	605	0,00040		0,0370		амид 4-[1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-2-(2-диметиламино-о-этилкарбамоил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
434	456	0,00022	0,00051	0,0380		амид 4-{3-[5-трифторметил-1H-пиразол-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

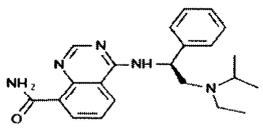
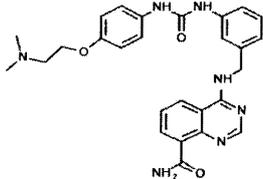
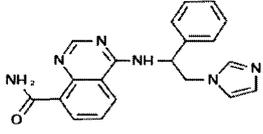
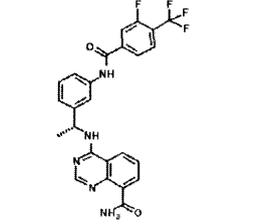
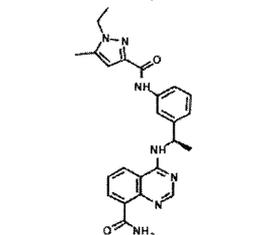
№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
435	585	0,00100		0,0380		трет-бутиловый эфир {3-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-3-[3-(4-метокси-бензоиламино)-фенил]-пропил}-метил-карбаминовой кислоты	
436	425	0,00510	0,0430	0,0380		амид 4-[3-(1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
437	505	0,00550	0,0092	0,0380		амид 4-{1-[3-(2,5-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-диметиламино-о-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
438	412	0,16000		0,0380		амид 4-[2-диметиламино-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-изопропокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
440	460	0,00013	0,00041	0,0390		амид 4-((R)-1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
441	315	1,9000		0,0390	87	амид 4-(2,3-дифтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
442	402	0,00056		0,0400		амид 4-(1-{3-[(фуран-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
443	307			0,0400		амид 4-((R)-1-фенил-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
444	482	0,00089	0,0023	0,0410	83	амид 4-{3-[(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2]бипиридинил-4'-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
445	329			0,0410	61	амид 4-[1-(3,5-дифтор-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
446	497	0,00038		0,0420		амид 4-[1-{3-(4-морфолин-4-ил-бензоиламино)-фенил}-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
447	466	0,00049	0,00058	0,0420		амид 4-{3-[(6-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
448	484	0,00230		0,0420		амид 6-гидрокси-4-[[2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
449	331	0,75000		0,0420		амид 4-(3-хлор-5-фтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
450	499	0,00044	0,0011	0,0430		амид 4-(1-(3-[[5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил)-3-диметиламино-о-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
452	429	0,01700		0,0440		амид 4-(1-(3-[[1-окси-пиридин-4-карбонил)-амино]-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
453	428			0,0442		амид 6-(4-метокси-фенил)-4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
454	498			0,0450		амид 4-((R)-1-[3-(3-фтор-5-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
456	484	0,00160	0,00094	0,0460		амид 4-(1-[3-[(5-метил-2-трифторметил-фуран-3-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
457	481			0,0470		амид 4-((R)-1-[3-[(5-трифторметил-пиридин-2-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
458	499	0,00081	0,0010	0,0480		амид 4-{3-[диметиламин о-1-[3-(4-метокси-бензоиламино)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
459	486	9,0000e-05		0,0490		амид 4-[3-[(6-[(2-метокси-этил)-метиламино]-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

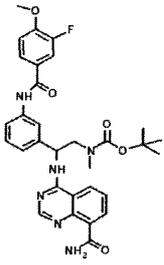
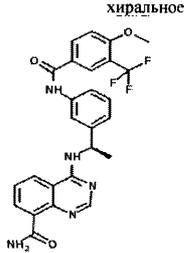
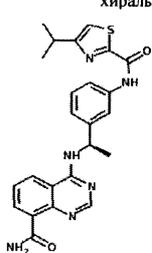
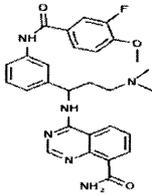
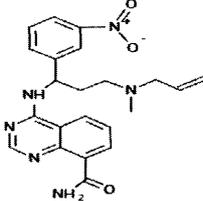
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
461	429	0,04400		0,0510		амид 4-(1-{3-[(1-окси-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
462	540	5,0000e-05	0,0053	0,0520		амид 4-{3-метокси-1-[3-(4-трифторметоксифенил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
463	457	0,00047	0,0021	0,0520		амид 4-(1-{3-[(2-этоксипиридин-4-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
464	476	0,00140	0,0015	0,0530	97	амид 4-[3-(4-метансульфонил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
465	378	0,05600		0,0540	95	амид 4-[(S)-2-(этил-изопропил-амино)-1-фенил-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p> 
466	500	0,05100	0,1800	0,0550		амид 4-{3-[3-(2-диметиламин о-этокси)-фенил]-уреидо}-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
467	359	0,30000		0,0550	89	4-(2-амид имидазол-1-ил-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
469	498	0,00041		0,0560		амид 4-((R)-1-[3-(3-фтор-4-трифтормети л-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p> 
470	444	0,00130		0,0560		амид 4-((R)-1-{3-[(1-этил-5-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p> 

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
471	510	0,00880		0,0570		амид 4-(1-[3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бензоиламино]-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
472	404	0,00012		0,0580		амид 4-((R)-1-[3-(циклопентанкарбонил)-амино]-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
473	485	0,00023		0,0580		этиловый эфир 5-[3-[(S)-1-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-этил]-фенилкарбамойл]-пиридин-2-карбоновой кислоты	хиральное
474	414	0,00120		0,0590		амид 4-((R)-1-[3-[(пиримидин-5-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
475	496	0,00053		0,0600	86	амид 4-[1-[3-(4-трифторметоксифенил)-бензоиламино]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

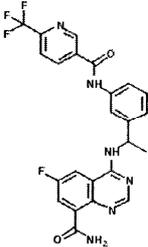
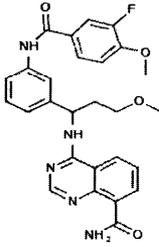
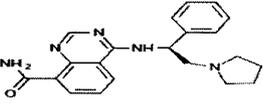
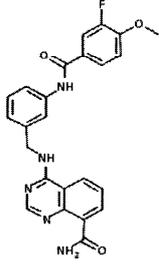
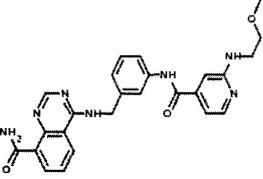
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
476	564	0,00340	0,0058	0,0610	82	амид 4-{3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-трифторметил-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
477	419			0,0610		2-{3-[1-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-этил]-фениламино}-оксазол-5-карбоновая кислота	
478	432			0,0610		амид 4-((R)-1-{3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
482	470	0,00022		0,0640		амид 4-{3-[(2-изобутиламино-о-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
483	299			0,0640		амид 4-((R)-1-циклогексил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
484	458	0,00440	0,0180	0,0650	96	амид 4-{3-[[2-(2-гидроксиэтиламино)-пиридин-4-карбонил]-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
485	495	0,00440		0,0650		амид 4-[(R)-1-[3-(4-пирролидин-1-илметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
486	366	0,82000		0,0650		амид 4-[2-диметиламин-о-1-(2-метокси-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
487	486	0,00042	0,00094	0,0660	96	амид 4-{3-метокси-1-[3-(4-метокси-бензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
488	428	0,00069	0,00026	0,0660		амид 4-{3-[(6-метиламино-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
489	362	0,15000		0,0660	74	амид 4-[(S)-2-(циклопропил-метил-амино)-1-фенил-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
490	589	0,00830		0,0670		трет-бутиловый эфир {2-(8-карбамоил-хинолин-4-иламино)-2-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этил}-метил-карбаминовой кислоты	
491	510			0,0670		амид 4-((R)-1-[3-(4-метокси-3-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хинолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
492	461	0,00078		0,0680		амид 4-((R)-1-{3-[(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хинолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
493	517	0,00500		0,0700		амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хинолин-8-карбоновой кислоты	
494	421	1,5000		0,0700		амид 4-[3-(аллил-метиламино)-1-(3-нитро-фенил)-пропиламино]-хинолин-8-карбоновой кислоты	

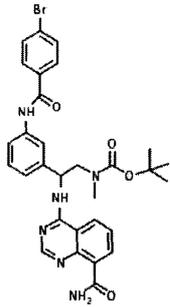
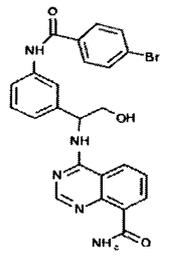
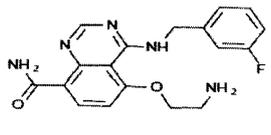
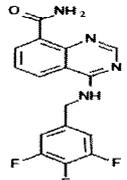
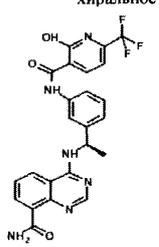
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	р70S6K связывание, IC50 [мкМ]	РДК1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
495	588	0,00042	0,00082	0,0720		амид 4-{1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
496	477	0,00057	4,5000e-05	0,0720		амид 4-{4-[(5-трифторметил-1H-пиразол-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
497	458	0,00077	0,0036	0,0720		амид 4-{3-(2,4-диметокси-бензоиламино)-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
498	336	1		0,0730		амид 4-((S)-1-метиламином-этил-2-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
499	309	0,30000		0,0740		амид 4-бензиламино-5-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
500	545	0,00140		0,0750		амид 4-{1-[3-(3,4-дифтор-бензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
501	420	0,01200		0,0760		амид 4-{3-[(2-амино-тиазол-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
502	478	0,30000		0,0760		амид 4-[2-диметиламин о-1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-(4-фтор-бензилокси)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
503	423	1		0,0770		амид 6-(3-диметиламин о-пропокси)-4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
505	423			0,0780		амид 6-(4-циано-фенил)-4-(2-метиламино-1-фенил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
506	437	0,00340		0,0790		амид 4-{3-[(1H-индол-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
507	481	0,00740	0,0110	0,0790		амид 4-[3-(4-пирролидин-1-илметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

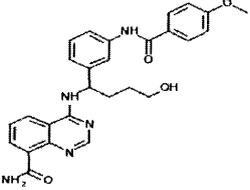
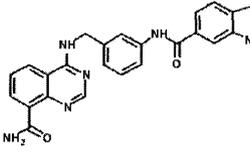
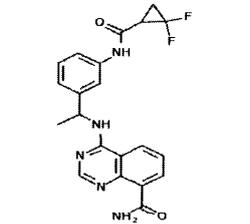
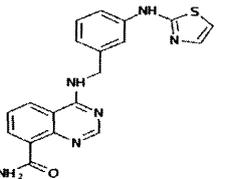
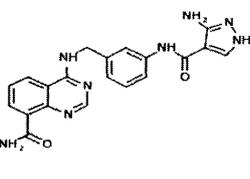
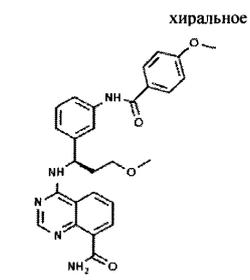
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
508	499	0,00061		0,0790		амид 6-фтор-4-(1-(3-(6-трифторметил-пиридин-3-карбонил)-амино)-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
510	504	0,00037		0,0830		амид 4-(1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-3-метокси-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
511	362	0,69000	0,0160	0,0840		амид 4-((S)-1-фенил-2-пирролидин-1-ил-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
512	446	0,00073	0,0005	0,0850		амид 4-(3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
514	472	0,00710	0,0200	0,0860		амид 4-(3-([2-(2-метокси-этиламино)-пиридин-4-карбонил]-амино)-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
515	396	0,47000		0,0860		амид 4-[2-диметиламин о-1-(2-метокси-фенил)-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
516	542	0,00770		0,0880		амид 4-(3-[3-(2-морфолин-4-ил-этоксифенил)-уреидо]-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
517	555	0,03200		0,0890		амид 4-[3-(3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксифенил]-уреидо)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
518	441	0,00072		0,0890		амид 4-((R)-1-{3-[(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
519	472	0,00066		0,0900		амид 4-(3-[6-(2-метоксиэтиламино)пиридин-3-карбонил]-амино)-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
520	484	0,00048		0,0910		амид 4-{3-[(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
521	468	0,00048		0,0920		амид 4-{3-[(6-изобутиламин-о-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
524	495	0,01200	0,0025	0,0930		амид 4-[1-(3-бензоиламино-фенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
525	496	0,00012	0,0018	0,1000	87	амид 4-[3-(4-метокси-3-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
526	453	0,00031		0,1000		амид 4-[1-[3-(4-трифторметил-пиридин-2-иламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
527	620	0,00589		0,1000		трет-бутиловый эфир [2-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-2-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-этил]-метил-карбаминовой кислоты	
529	506	0,06100		0,1000		амид 4-{1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-2-гидрокси-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
530	356	1		0,1000		амид 5-(2-амино-этокс)-4-(3-фтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
531	333	1,6000		0,1000	102	амид 4-(3,4,5-трифтор-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
532	497			0,1000		амид 4-((R)-1-{3-[(2-гидрокси-6-трифторметил-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p> 

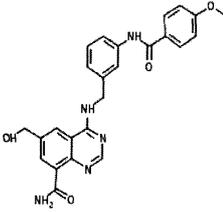
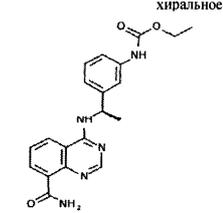
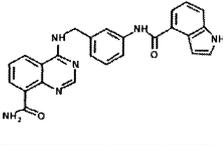
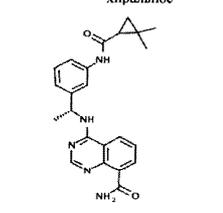
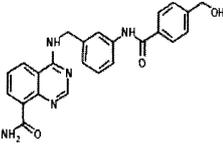
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
535	460	0,01400	0,0430	1		амид 4-((S)-1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
537	412	4,0000e-05				амид 4-((R)-1-{3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
538	472	0,00010				амид 4-(1-[3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил]-3-гидроксипропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
539	371	0,00015	0,00094			амид 4-[3-(пиридин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
540	439	0,00015				амид 4-[3-(4-трифторметил-пиридин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
541	449	0,00016	0,0020			этиловый эфир 2-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-метил]-фениламино}-тиазол-5-карбоновой кислоты	

№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
542	486	0,00016				амид 4-{4-гидрокси-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-бутиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
543	437	0,00017				амид 4-{3-[(1H-индол-6-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
544	412	0,00018		0,1900		амид 4-{1-[3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-амино]-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
545	377	0,00019	0,0010			амид 4-{3-(тиазол-2-иламино)-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
546	403	0,00019	0,0012			амид 4-{3-[(3-амино-1H-пиразол-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
547	486	0,00021	0,00038	1		амид 4-{(R)-3-метокси-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
548	377	0,00022	0,00074	1		амид 4-[3-(5-аминометил-тиазол-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
549	396	0,00022	6,0000e-05			амид 4-[3-(4-циано-пиридин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
550	446	0,00022				амид 4-[2-фтор-3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
551	442	0,00024	0,0003			амид 4-[3-[(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
552	437	0,00026				амид 4-[3-[(1H-индол-7-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
553	464	0,00029	0,0010			амид 4-[3-[4-(1H-имидазол-2-ил)-бензоиламино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
554	497	0,00030	0,0022	0,2100		амид 4-{3-(3-метил-4-морфолин-4-ил-бензоиламино)-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
555	485	0,00031				амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-3-метиламинопропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
556	525	0,00033				амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-3-пирролидин-1-ил-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
557	471	0,00037				амид 4-{3-[(5-хлор-1Н-индол-2-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
558	437	0,00046				амид 4-{3-[(1Н-индол-5-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связыва- ние, IC50 [мкМ]	Аурора В связыва- ние, IC50 [мкМ]	p70S6K связыва- ние, IC50 [мкМ]	PDK1 связыва- ние, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
559	442	0,00049				амид 4-(1-{3- [(2,2-дифтор- циклопропанк арбонил)- амино]- фенил]-3- гидрокси- пропиламино) -хиназолин-8- карбоновой кислоты	
560	444	0,00051				амид 4-((R)-1- {3-[(5- метокси- пирозин-2- карбонил)- амино]- фенил]- этиламино)- хиназолин-8- карбоновой кислоты	
561	456	0,00053				амид 4-{3- [(2,3-дигидро- бензо[1,4]дио ксин-6- карбонил)- амино]- бензиламино} -хиназолин-8- карбоновой кислоты	
562	539	0,00054				амид 4-(1-{3- [(5- циклопропил- 2Н-пиразол-3- карбонил)- амино]- фенил]-3- пиперидин-1- ил- пропиламино) -хиназолин-8- карбоновой кислоты	
563	451	0,00056				амид 4-{3-[(1- метил-1Н- индол-5- карбонил)- амино]- бензиламино} -хиназолин-8- карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
564	458	0,00058	0,00096	3,1000		амид 6-гидроксиметил-4-[3-(4-метоксибензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
565	380	0,00060		0,23000		этиловый эфир {3-[(R)-1-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-этил]-фенил}-карбаминовой кислоты	
566	437	0,00072				амид 4-[3-[(1H-индол-4-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
567	404	0,00075		0,1600		амид 4-((R)-1-{3-[(2,2-диметилциклопропанкарбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
568	428	0,00083	0,00073			амид 4-[3-(4-гидроксиметилбензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
569	385	0,00085	0,00039	0,3900		амид 4-[3-(4-метил-пиридин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
570	461	0,00086		0,1500		амид 6-хлор-4-(1-{3-[(6-метил-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
571	426	0,00086	0,0065	0,2700		амид 4-(1-{3-[(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
572	444	0,00086		0,2900		амид 4-(1-{3-[(1-трифторметилциклопропанкарбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
573	482	0,00088				амид 4-((R)-1-{3-[(5-трифторметилпиазин-2-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
574	410	0,00100	0,00076	0,2800		амид 4-[3-(5-цианометил-пиридин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
575	438	0,00100	0,0047			амид 4-{3-[(1H-бензоимидазол-5-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
576	392	0,00110		0,3300		амид 4-((R)-1-[3-(2-метилбутирил)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное
577	488	0,00120	0,0094	10		амид 6-(1,2-дигидрокси-этил)-4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
578	540	0,00120				амид 4-(1-[3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил]-3-пиперазин-1-ил-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

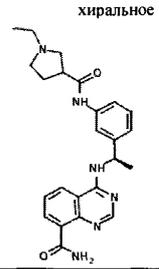
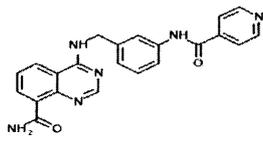
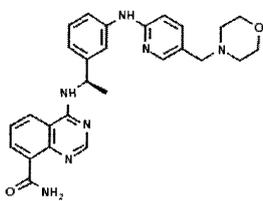
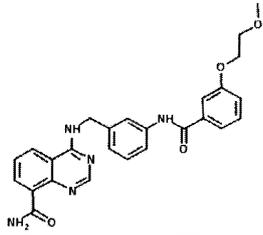
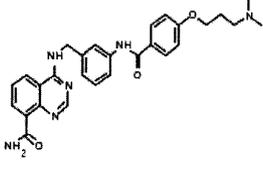
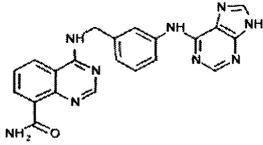
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
579	554	0,00130				амид 4-[1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
580	551	0,00140	0,0023	0,2100		амид 4-[3-(4-морфолин-4-ил-3-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
581	433	0,00140		0,9100		этиловый эфир 2-[3-[(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-метил]-фениламино]-оксазол-4-карбоновой кислоты	
582	495	0,00150	0,0170			амид 4-[3-[4-(2-оксопиперидин-1-ил)-бензоиламино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
583	454	0,00150				амид 4-[3-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4]бипиридирил-6-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
584	458	0,00160	0,0094	0,4000		амид 4-(1-{3-[(1-трифторметил-циклобутанкарбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
585	480	0,00170				амид 4-{3-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиол-3-ил)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
586	440	0,00180	0,0005	0,1800		амид 4-(1-{3-[(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-амино]-фенил}-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
587	454	0,00180	0,0150	0,8900		амид 4-{1-[3-(2,2,3,3,3-пентафторпропиониламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
588	483	0,00180	0,0055			амид 4-[3-(3-морфолин-4-ил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
589	453	0,00200		0,3500		амид 4-((R)-1-[3-(5-трифторметил-пиридин-2-иламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
590	471	0,00200		2,3000		амид 4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-6-метиламинометил-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
591	428	0,00210		0,2800		фениловый эфир {3-[(R)-1-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-этил]-фенил}-карбаминовой кислоты	
592	451	0,00210				амид 4-[3-[(1-метил-1H-индол-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
593	488	0,00230		0,4800		амид 4-((R)-1-[3-(3-хлор-5-трифторметил-пиридин-2-иламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
594	410	0,00230	0,00018	0,6600		амид 4-[3-(4-цианометил-пиридин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
595	457	0,00230	0,0160			амид 4-[3-(6-метокси-бензотиазол-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
596	427	0,00230	0,0025			амид 4-[3-(бензотиазол-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
597	495	0,00240				амид 4-(1-{3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-амино]-фенил}-3-пирролидин-1-ил-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
598	426	0,00250	0,00054	0,1300		амид 4-(1-{3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-амино]-фенил}-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
599	446	0,00250		0,4100		амид 4-((R)-1-[3-(4,4,4-трифтор-2-метил-бутириламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
600	429	0,00270	0,0068			амид 4-(1-[3-[(6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-карбонил)-амино]-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
601	418	0,00310	0,0042	0,3000		амид 4-(1-[3-(3,3,3-трифторпропиониламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
602	435	0,00350				амид 4-[3-(7-метил-изохинолин-1-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
603	439	0,00360	0,0150			амид 4-[3-(5-трифторметил-пиридин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
604	466	0,00420	0,0047	0,1600		амид 4-[3-[(4-трифторметил-бензоиламино)-метил]-фениламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
605	438	0,00420	0,0130			амид 4-[3-[(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
606	433	0,00420				амид 4-((R)-1-{3-[(1-этил-пирролидин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
607	399	0,00550	0,0089			амид 4-{3-[(пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
608	484	0,00620		0,7600		амид 4-((R)-1-[3-(5-морфолин-4-илметил-пиридин-2-иламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
609	472	0,00100	0,0180			амид 4-{3-[3-(2-метокси-этоксид)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
610	499	0,00660	0,0270			амид 4-{3-[4-(3-диметиламин о-пропокси)-бензоиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
611	412	0,00700		0,2400		амид 4-[3-(9H-гурин-6-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

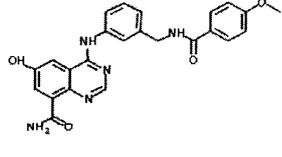
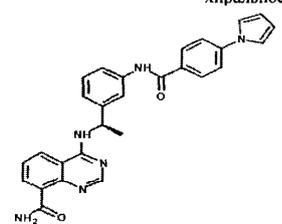
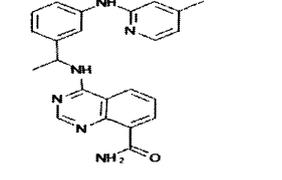
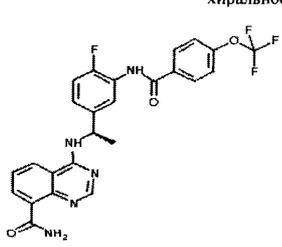
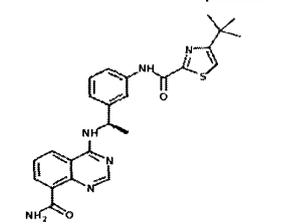
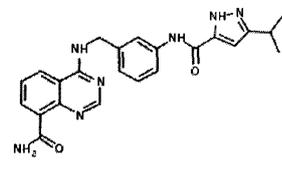
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
612	556	0,00700		5		амид 6-[(2-диэтиламино-этиламино)-метил]-4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
613	487	0,00700				амид 4-[3-[(S)-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральнос
614	472	0,00730	0,0700			амид 4-[3-(2-(2-метокси-этокс)-бензоиламино)-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
615	386	0,00760				амид 4-[3-(5-амино-пиридин-2-иламино)-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
616	425	0,00860		0,1300		амид 4-[3-(2-метил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-иламино)-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
617	443	0,00900	0,0016	0,1730		амид 4-[3-[(4,5,6,7-тетрагидро-пирозоло[1,5-а]пиазин-3-карбонил)-амино]-бензиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

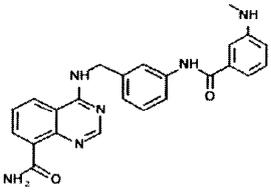
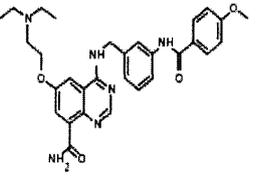
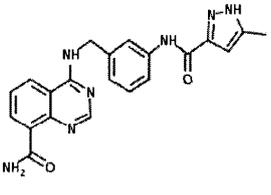
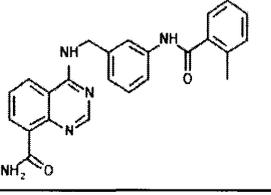
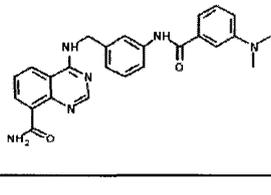
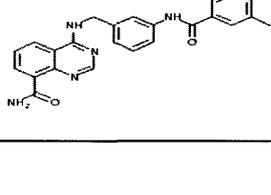
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
618	442	0,00910	0,0320			амид 4-[5-(4-метоксибензоиламино)-2-метилбензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
619	372	0,01100	0,0033	0,5000		амид 4-[3-(пиримидин-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
620	399	0,01100	0,1700	1,6000		амид 4-{3-[(пиридин-3-карбонил)-амино]-метил-фениламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
621	482	0,01500	0,0015	0,7500		амид 4-{3-пиперидин-1-ил-1-[3-(пиридин-2-иламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
622	484	0,01900	0,0044	0,5000		амид 4-{3-[2-(5-метил-3-трифторметил-пиразол-1-ил)-ацетиламино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
623	454	0,01900	0,0200	1,4000		амид 4-[7-(4-метокси-бензоиламино)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
624	472/474	0,02000	0,0050			амид 4-[3-[(5-хлор-1H-индазол-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
625	501	0,02500	0,0160	0,8700		4-(1-[3-(2-амид морфолин-4-илметил-фуран-3-карбонил)-амино]-фенил)-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
626	527	0,02700	0,1400	9,9000		амид 4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-6-морфолин-4-илметил-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
627	439	0,02900		0,1400		амид 4-[3-(2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-хиназолин-3-ил)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
628	468	0,02900	0,0050	0,6800		амид 4-{1-[3-(пиридин-2-иламино)-фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
629	447	0,03200	0,0019	0,3200		амид 4-{3-[(1-изопропилпиперидин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
630	421	0,03400		1		амид 4-{3-(хинолин-2-иламино)-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
631	419	0,03500	0,0380	0,6900		амид 4-(1-{3-[(5-оксопирролидин-3-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
632	470	0,03600	0,0130	2,8000		диамид 4-{3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино}-хинолин-3,8-дикарбоновой кислоты	

№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
633	405	0,04000	0,0390	1,6000		амид 4-{3-[[[пиперидин-3-карбонил)-амино]-метил]-фениламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
634	513	0,04700				амид 4-{3-[2-(2-диэтиламиноэтоксифениламино)бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
635	499	0,00960				амид 4-{3-[3-(3-диметиламинопропокси)бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
636	513	0,00980	0,0590			амид 4-{3-[4-(2-диэтиламиноэтоксифениламино)бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
637	516/ 518	0,05100	0,0064			амид 4-{3-[(5-бром-1H-индазол-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
638	540	0,06900	0,0220	2,8000		амид 4-{3-[4-(4-метоксибензиламино)-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
639	444	0,11000	0,0087			амид 6-гидрокси-4-{3-[(4-метоксибензоиламино)-метил]-фениламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
640	477	0,00025672				амид 4-((R)-1-[3-(4-пиррол-1-ил-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
642	399	0,00039272				амид 4-{1-[3-(4-метилпиридин-2-иламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
643	514	0,00044602				амид 4-((R)-1-[4-фтор-3-(4-трифторметоксифениламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
644	475	0,0013189				амид 4-((R)-1-{3-[(4-трет-бутил-тиазол-2-карбонил)-амино]-фенил}-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
645	430	0,00012	0,00033			амид 4-{3-[(5-изопропил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
646	427	0,01000	0,0150			амид 4-[3-(3-метиламино-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
647	543	0,00480	0,0065	1		амид 6-(2-диэтиламино-этокси)-4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
648	402	0,00047	0,0023			амид 4-[3-[(5-метил-1H-пиразол-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
649	412	0,00010	0,0012			амид 4-[3-(2-метил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
650	441	0,00022	0,0017			амид 4-[3-(3-диметиламино-о-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
651	412	0,00017	6,1000e-06			амид 4-[3-(3-метил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

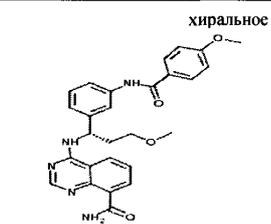
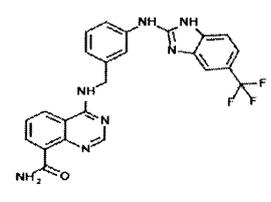
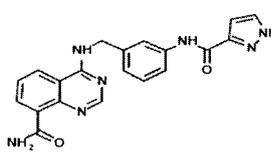
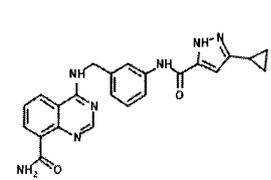
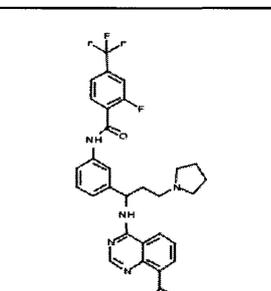
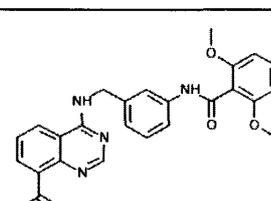
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
652	502	6,0000e-05	0,0027	1		амид 4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-6-(2-метокси-этокси)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
653	484	0,00012	0,00021			амид 4-[3-(2-фтор-4-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
654	502	0,00020	0,0120	0,3100		амид 6-(3-гидрокси-пропокси)-4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
655	442	0,00013	0,0018			амид 4-[3-(4-этокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
656	404	0,00016	0,0011			амид 4-[3-(циклогексанкарбонил-амино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
657	455	0,00065	0,0005			амид 4-[3-(4-ацетиламино-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

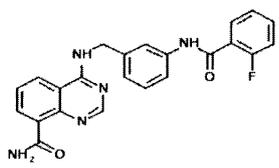
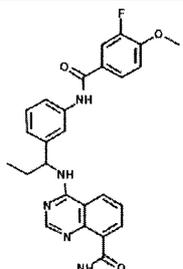
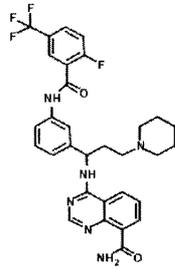
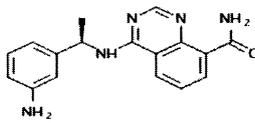
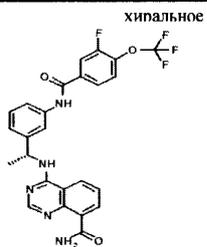
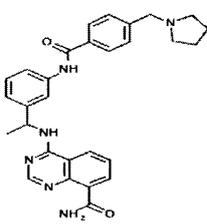
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
658	478	6,0000e-05	0,0002			амид 4-{3-[(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
659	467	0,00011	0,00038			амид 4-{3-[(6-трифторметил-пиридин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
660	476/478	0,00054	0,00079			амид 4-[3-(3-бромбензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
661	432/434	0,00017	0,00038			амид 4-[3-(3-хлорбензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
662	442	0,00330	0,0130			амид 4-[[3-(4-метоксибензоиламино)-бензил]-метил-амино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
663	405	0,00300	0,0016			амид 4-{3-[(пиперидин-3-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
664	469	0,00018	0,0019	0,2700		амид 4-[1-(3-бензоиламино-фенил)-3-диметиламино-о-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
665	483	8,0000e-05	0,0069			амид 4-[3-(4-морфолин-4-ил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
666	458	0,00031	0,00031			амид 4-[3-(3,4-диметокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
667	482	0,00072	0,0020			амид 4-[3-(3-трифторметокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
668	428	0,00037	0,0046			амид 4-[3-(2-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
669	597	0,00900		5,5000		амид 6-бензилокси-4-{1-[3-(4-бром-бензоиламино)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
670	423	0,00063	0,0024			амид 4-[3-(4-циано-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
671	432	8,0000e-05	0,00018			амид 4-[3-(4-хлор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
672	446	0,01000	0,0140	0,4600		амид 4-[1-[3-(3-фтор-4-гидрокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
673	458	0,00091	0,0160			амид 4-[3-[2-(2-гидрокси-этокси)-бензоиламино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
674	446	0,00290	0,0027			амид 4-[2-фтор-5-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
675	434	0,00031	0,00088			амид 4-[3-(2,6-дифтор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
676	442	0,00033	0,0008			амид 4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-4-метил-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

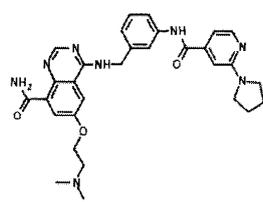
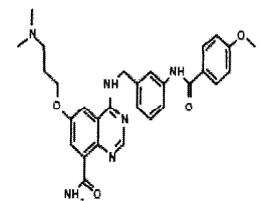
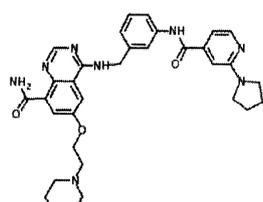
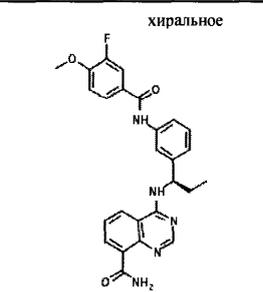
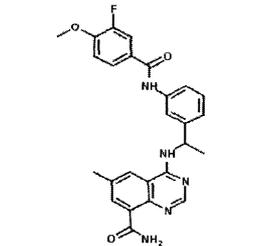
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
677	469	0,00310	0,00062	0,5500		амид 4-{1-[3-(4-диметиламин ометил-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
678	423	0,00780	0,1300			амид 4-[3-(2-циано-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
679	510	0,00730	0,0330	0,1200		4-[3-[4-(4-амид метил-пиперазин-1-илметил)-бензоиламино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
680	446	0,00025				6-фтор-4-[3 амид -(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
681	500	8,0000e-05	0,00052			амид 4-[3-(4-хлор-3-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
682	497	0,01200	0,0340			амид 4-[3-[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензоиламино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
683	486	0,34000	0,0076	0,7800		амид 4-((S)-3-метокси-1-[3-(4-метокси-бензоиламино)-фенил]-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
684	478	0,01100	0,0050			4-[3-(5-амид трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-иламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
685	388	0,00280	0,0050			амид 4-[3-[(1Н-пиразол-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
686	428	0,00023	8,9000e-05			амид 4-[3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)-амино]-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
687	581	0,00120				амид 4-[1-[3-(2-фтор-4-трифторметил-л-бензоиламино)-фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
688	458	0,00540	0,0098			амид 4-[3-(2,6-диметокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
689	416	0,00160	0,0020			амид 4-[3-(2-фтор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
690	474	0,00046				амид 4-{1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
691	595	0,00039				амид 4-{1-[3-(2-фтор-5-трифторметил-бензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
692	308	0,02000		0,1200		4-[(R)-1-(3-амид амино-фенил)-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
693	514	0,00018		0,1500		амид 4-{{(R)-1-[3-(3-фтор-4-трифторметоксиди-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
694	495	0,00400	0,0033	0,1500		4-{1-[3-(4-амид пирролидин-1-илметил-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
695	509	0,00750	0,0015	0,1900		амид 4-[1-(3-бензоиламино-фенил)-3-пиперидин-1-ил-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
696	500	0,00022	0,0018	0,2000		амид 4-[4-фтор-3-(4-трифторметоксibenзоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
697	525	0,00077	0,0028	0,2100		амид 4-[1-(3-(4-метоксибензоиламино)-фенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
698	511	0,00590	0,006	0,2100		амид 4-[3-азетидин-1-ил-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-пропиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
699	478	0,00083		0,2300		амид 6-фтор-4-[1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)-фенил]-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
700	525	0,00078		0,2600		амид 4-{(R)-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
701	495	0,00030		0,3000		амид 6-хлор-4-{1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
702	482	0,00040	0,00081	0,3300		амид 4-{3-[(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-5'-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
703	539	0,00180	0,0015	0,3400		амид 4-{1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
704	539	0,00033		0,3600		амид 4-{(R)-1-[3-(4-метоксибензоиламино)-фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>

№	MC (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
705	555	0,00780		0,9100		6-(2-амид диметиламин о-этокси)-4-{3-[(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
706	529	0,00110	0,0053	1		амид 6-(3-диметиламин о-пропокси)-4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
707	597	0,01200		1		амид 6-(2-морфолин-4-ил-этокс)-4-{3-[(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
708	474	0,01200		1		амид 4-((R)-1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное 
709	474	0,00240		1		амид 4-[1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино]-6-метил-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
710	514	0,00380		10		трет-бутиловый эфир {3-[1-(6-бензилокси-8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-этил]-фенил}-карбаминовой кислоты	
711	574	0,02400	0,4000	10		амид 6-бензилокси-4-{3-[(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
712	521	0,00055		мМ		амид 4-{1-[3-(4-бром-бензоиламино)-фенил]-2-метокси-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
713	446	1,0000e-05				амид 4-((R)-1-[3-(4-фтор-3-гидрокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	 хидальнос
714	468	8,0000e-05	0,00016			амид 4-[3-(4-хлор-2,6-дифтор-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
715	464	0,00011	0,00022			амид 4-[3-(2,6-дифтор-4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
716	444	0,00012	0,0006			амид 6-гидрокси-4-[3-(4-метокси-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
717	466	0,00018	0,00068			амид 4-[3-(4-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
718	466	0,00022	0,00380			амид 4-[3-(2-трифторметил-бензоиламино)-бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
719	485	0,00026				амид 6-циано-4-{1-[3-(3-фтор-4-метокси-бензоиламино)-фенил]-этиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
720	354			0,5900	0,04400	амид 4-((S)-пиперидин-3-иламино)-6-тиофен-3-ил-хиназолин-8-карбоновой кислоты	хиральное

№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
721	354			0,7000	0,06000	амид 4-((S)-пиперидин-3-иламино)-6-тиофен-2-ил-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
722	378			0,9100	0,06200	амид 6-(4-метокси-фенил)-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
723	352			0,3700	0,09400	амид 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
724	428			0,1700	0,09800	амид 6-(6-метокси-нафталин-2-ил)-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
725	432			0,5300	0,10000	амид 4-((S)-пиперидин-3-иламино)-6-(4-трифторметокси-фенил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>
726	416			1	0,11000	амид 4-((S)-пиперидин-3-иламино)-6-(4-трифторметил-фенил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	<p>хиральное</p>

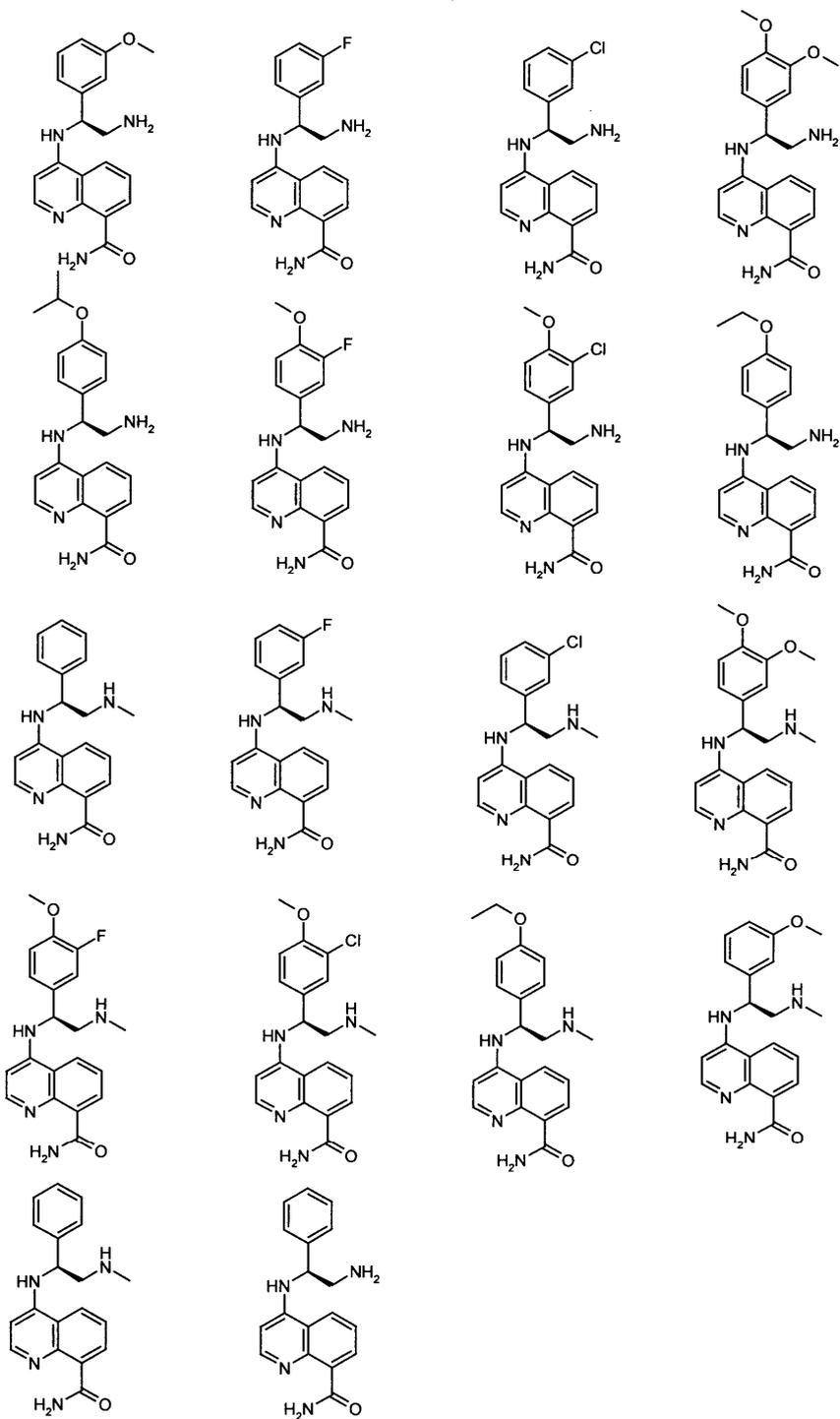
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
727	380	0,12000	0,0180	0,3500	0,16000	амид 6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
728	391	0,64000	0,1600	0,8800	0,20000	амид 6-(4-карбамоил-фенил)-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
729	373			1	0,34000	6-(4-цианофенил)-4-[(3S)-пиперидин-3-иламино]хиназолин-8-карбоксамид	
730	391	0,74000	0,1100	10	0,39000	амид 6-(3-карбамоил-фенил)-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
731	348			0,9000	0,51000	амид 6-фенил-4-((S)-пиперидин-3-иламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
732	415			0,9750	0,52000	6-(3,4-дихлорфенил)-4-[(3S)-пиперидин-3-иламино]хиназолин-8-карбоксамид	

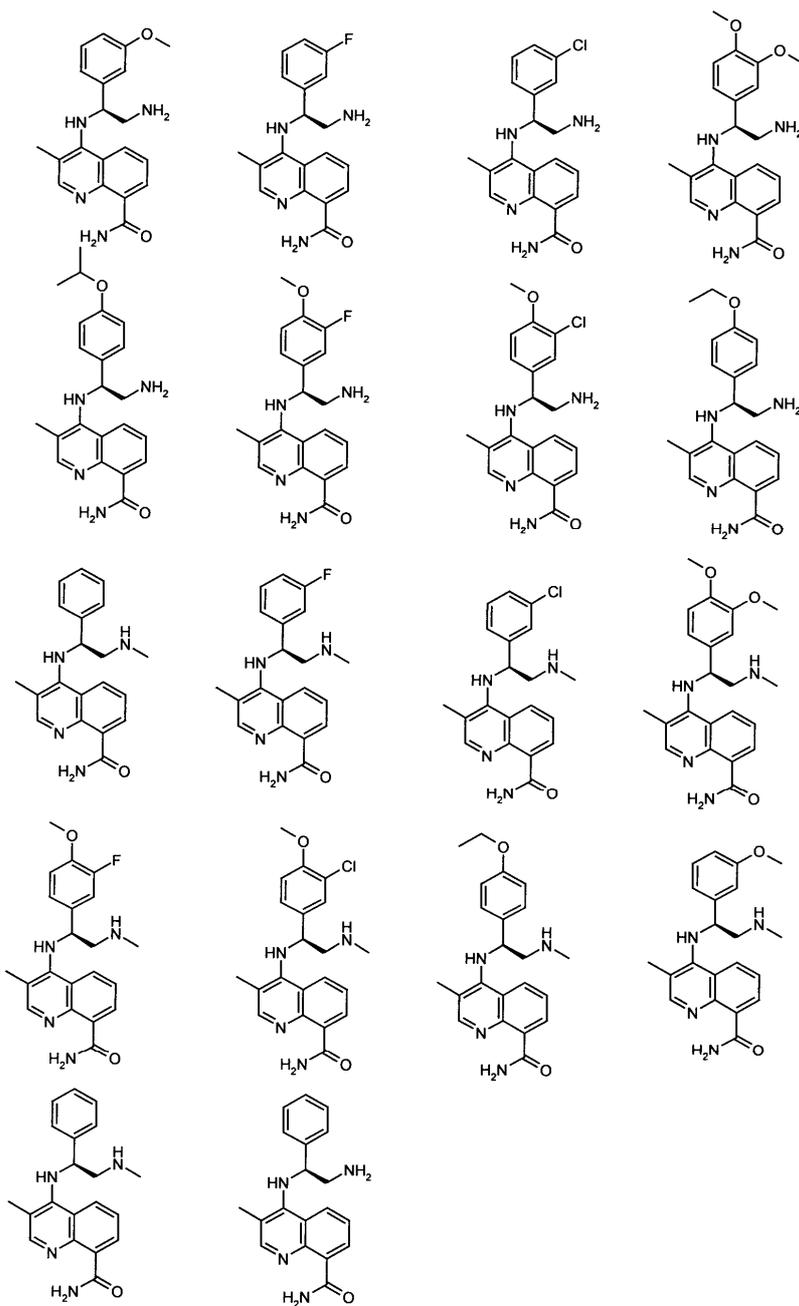
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
733	339			1	0,61000	6-изоксазол-4-ил-4-[(3S)-пиперидин-3-иламино]хиназолин-8-карбоксамид	
734	391			0,8900	0,75000	амид 4-[1-(3-фтор-фенил)-этиламино]-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
735	373			0,3900	0,79000	амид 4-((S)-пиперидин-3-иламино)-6-((E)-стирил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
736	377			0,5100	0,80000	амид 4-(3-фтор-бензиламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
737	405			0,3800	1,1000	амид 4-[1-(3-фтор-фенил)-пропиламино]-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
738	386			0,0002		амид 4-[(S)-1-(3-хлор-фенил)-2-метил-амино-этиламино]-6-метокси-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

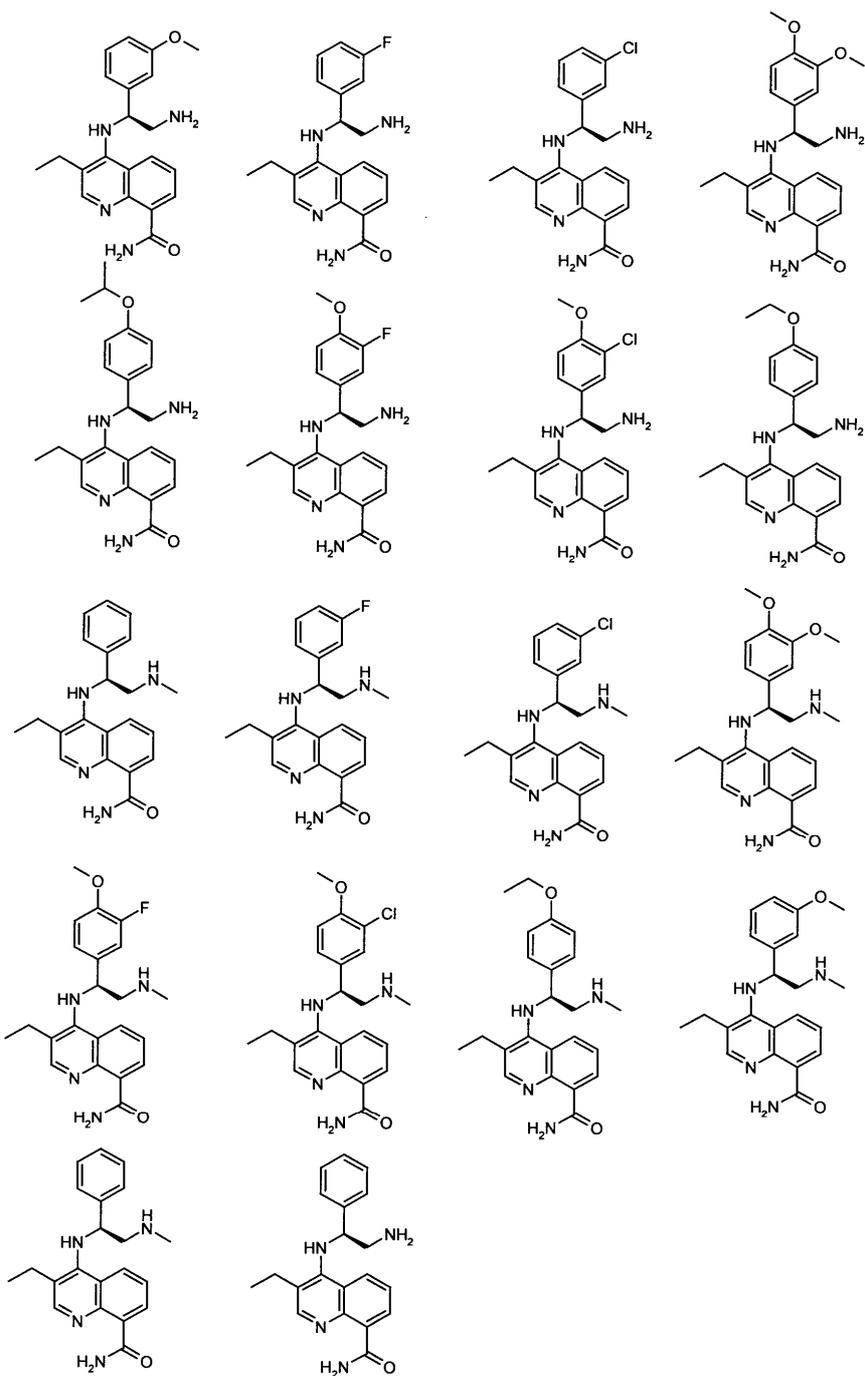
№	МС (M+1)	Аурора А связывание, IC50 [мкМ]	Аурора В связывание, IC50 [мкМ]	p70S6K связывание, IC50 [мкМ]	PDK1 связывание, IC50 [мкМ]	Химическое название	Структура
739	340			0,0006		амид 4-[(S)-1-(3-фторфенил)-2-метил-амино-этиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
742	307			0,0140		амид 4-((S)-2-амино-1-фенил-этиламино)-хинолин-8-карбоновой кислоты	
743	442	0,649				амид 4-{3-[(4-метоксибензоил)-метил-амино]-бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты	
744	541	0,011				амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)-амино]-фенил}-3-морфолин-4-ил-пропиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты	

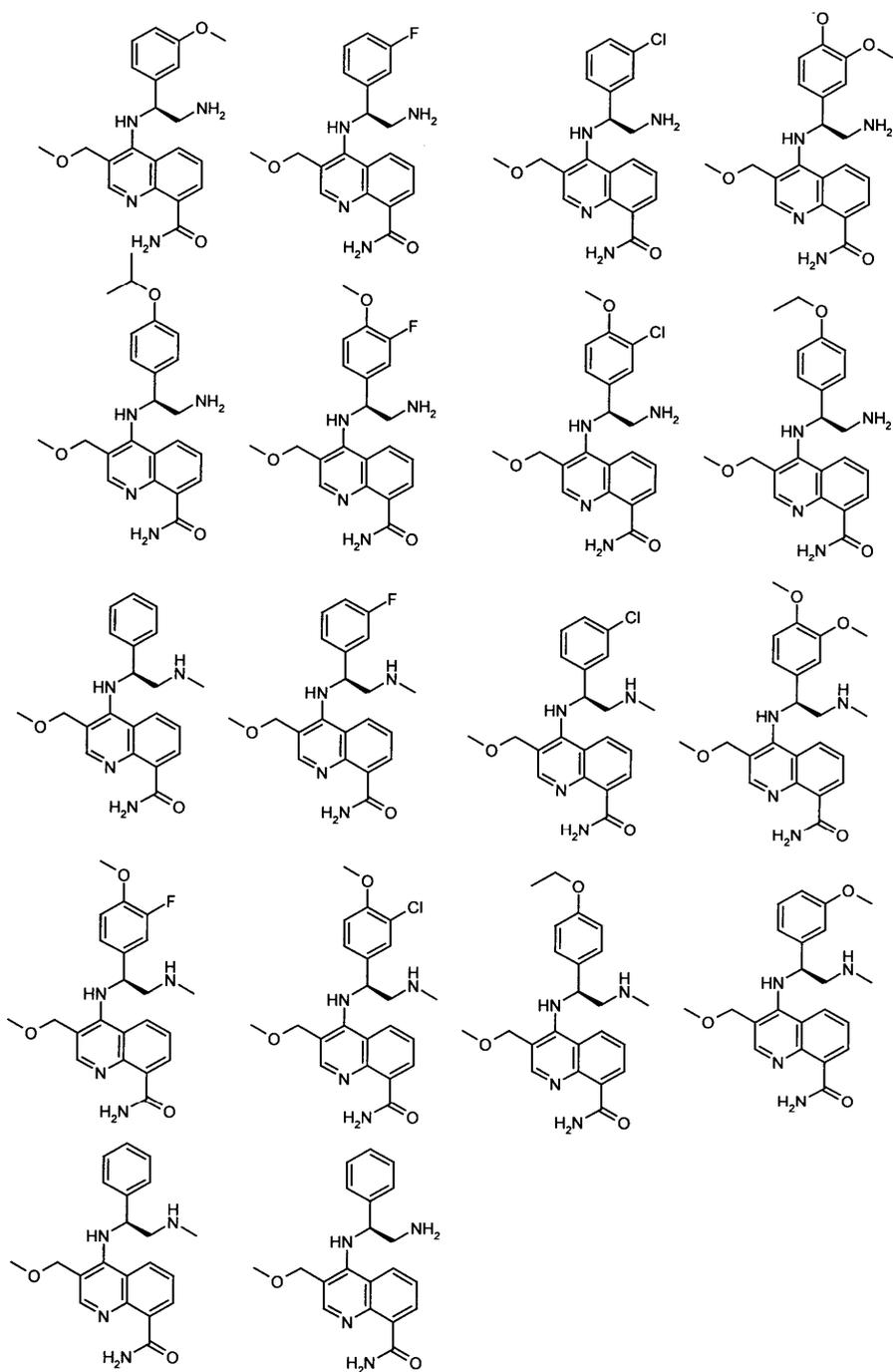
Соединение №№ 191, 192, 198, 200, 203, 218, 220, 226, 227, 232, 260, 289, 290, 311, 318, 327, 328, 346, 354, 378, 393, 402, 407, 410, 413, 417, 439, 451, 455, 460, 5 468, 479, 480, 481, 504, 509, 513, 522, 523, 533, 534, 536, 740 и 741 умышленно пропущены в табл. 2.

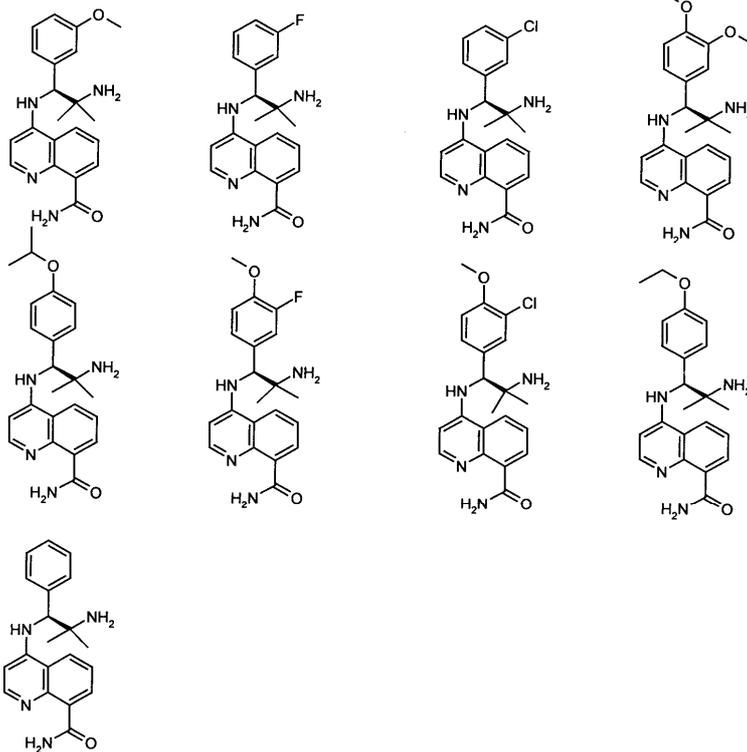
Таблица 3

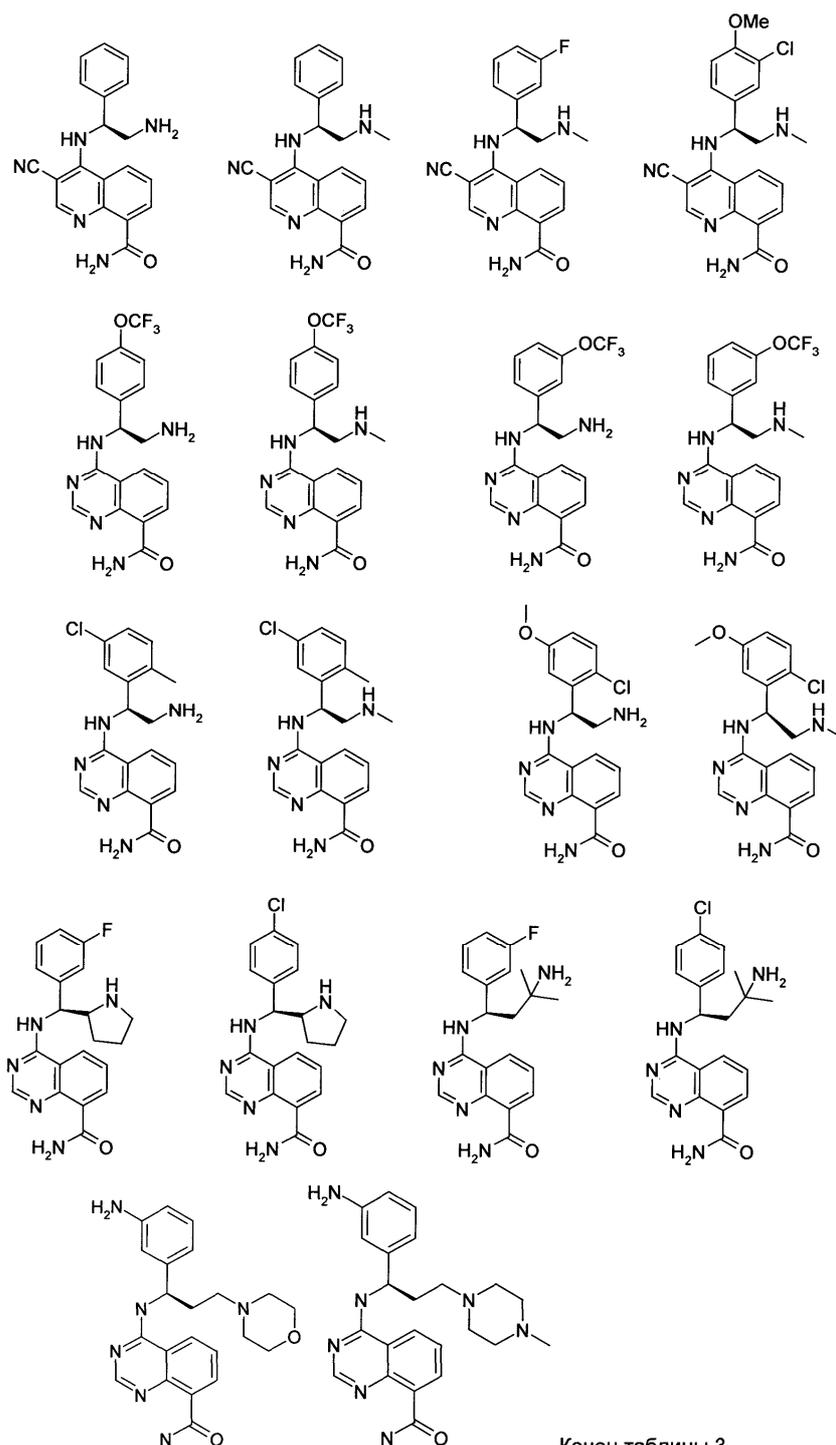












Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут находиться в форме пролекарственного соединения. "Пролекарственное соединение" обозначает производное, которое превращается в биологически активное соединение в соответствии с настоящим изобретением в физиологических условиях в живом организме, например, путем окисления, восстановления, гидролиза или других, каждое из которых осуществляется ферментативно, или без задействования ферментативной среды. Примерами пролекарств являются соединения, где аминогруппа в соединении согласно настоящему изобретению ацилирована, алкилирована или фосфорилирована, например, эйкозаноиламино, аланиламино, пивалоилоксиметиламино или где гидроксильная группа ацилирована, алкилирована, фосфорилирована или превращена в борат, например, ацетилокси, пальмитоилокси, пивалоилокси, сукцинилокси, фумарилокси, аланилокси или где карбоксильная группа эстерифицирована или амидирована, или где сульфгидрильная группа образует дисульфидный мостик с молекулой носителя, например, пептидом, которая доставляет лекарственное средство к мишени и/или в цитозоль клетки. Эти соединения могут быть получены из соединений согласно настоящему изобретению в соответствии с хорошо известными методами. Другими примерами пролекарств являются соединения, где карбоксилат в соединении согласно настоящему изобретению

бретению, например, превращен в алкил-, арил-, холин-, amino-, ацилоксиметилловый сложный эфир, линоленоил-сложный эфир. Метаболиты соединений согласно настоящему изобретению также охватываются объемом настоящего изобретения.

Если встречается таутомерия, например, кето-енольная таутомерия, соединений согласно настоящему изобретению или их пролекарств, то индивидуальные формы, например, кето- или енольная форма, заявляются отдельно и совместно в виде смесей в любом соотношении. Аналогичное применяется для стереоизомеров, например, энантиомеров, цис/транс изомеров, конформеров и т.д.

Если это является желательным, то изомеры могут быть разделены с помощью методов, хорошо известных в данной области техники, например, путем жидкостной хроматографии. Аналогичное применяется для энантиомеров, например, путем применения хиральных неподвижных фаз. Дополнительно, энантиомеры могут быть выделены путем их превращения в диастереомеры, то есть, сочетания в энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующего разделения полученных диастереомеров и отщепления вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения согласно настоящему изобретению может быть получен при стереоселективном синтезе, используя оптически чистые исходные вещества

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата или сольвата соли. 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 тех случаях, когда соединения в соответствии с настоящим изобретением содержат одну или несколько кислотных или основных групп, то изобретение также охватывает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически используемые соли. Таким образом, соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые содержат кислотные группы, могут быть представлены в солевой форме, и могут использоваться в соответствии с изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или в виде солей аммония. Более предпочтительные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислотами. Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат одну или несколько основных групп, то есть групп, которые могут быть протонированы, могут быть представлены в солевой форме, и могут использоваться в соответствии с изобретением в форме их солей присоединения с неорганическими или органическими кислотами. Примерами подходящих кислот являются соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевая кислота, уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, салициловая кислота, бензойная кислота, муравьиная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, сульфаминовая кислота, фенилпропионовая кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, изоникотиновая кислота, лимонная кислота, адипиновая кислота, и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения в соответствии с настоящим изобретением одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, то изобретение также включает, дополнительно к указанным солевым формам, внутренние соли или бетаины (цвиттер-ионы). Соответствующие соли могут быть получены с помощью обычных методов, которые известны специалисту в данной области техники, например, путем их контактирования с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или путем обмена анионами или обмена катионами с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений в соответствии с настоящим изобретением которые, вследствие их низкой физиологической совместимости, не могут быть непосредственно пригодны для применения в лекарственных средствах, но которые могут применяться, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для приготовления фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно настоящему изобретению, или его пролекарственное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в качестве активного компонента совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

"Фармацевтическая композиция" обозначает один или несколько активных компонентов, и один или несколько инертных компонентов, которые составляют носитель, а также любой другой продукт, которая образуется, непосредственно или опосредованно, при комбинации, комплексообразовании или агрегации любых двух или более компонентов, или при диссоциации одного или более компонентов, или при других типах реакций или взаимодействий одного или более компонентов. Следовательно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную при смешивании соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению дополнительно может содержать

одно или несколько других соединений в качестве активных компонентов, такие как одно или несколько дополнительных соединений согласно настоящему изобретению, или пролекарственное соединение или другие р70S6K ингибиторы.

Фармацевтические композиции включают композиции, пригодные для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), глазного (офтальмического), легочного (назальной или буккальной ингаляции), или назального введения, хотя наиболее подходящий путь для любого данного случая будет зависеть от природы и тяжести состояний, подвергаемых лечению, и природы активного компонента. Они подходяще могут быть представлены в единичной дозированной форме и могут быть приготовлены с помощью любого из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

В одном варианте осуществления, указанные соединения и фармацевтическая композиция предназначены для лечения злокачественного новообразования, такого как рак головного мозга, легких, ободочной кишки, эпидермоидного, плоских клеток, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, почки, печени, яичников, предстательной железы, ободочной и прямой кишки, матки, прямой кишки, пищевода, яичек, женских половых органов, щитовидной железы, меланомы, гемобластов, таких как острый миелогенный лейкоз, множественная миелома, хронический миелогенный лейкоз, лейкоз миелоидных клеток, глиома, саркома Капоши, или любого другого типа солидных или жидких опухолей. Предпочтительно злокачественное новообразование, подвергаемое лечению, выбирают из рака молочной железы, ободочной и прямой кишки, легких, предстательной железы или поджелудочной железы или глиобластомы.

Изобретение также относится к применению соединений в соответствии с изобретением для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний, связанных с гиперактивностью р70S6K, а также заболеваний, модулируемых р70S6K каскадом у млекопитающих, или нарушений, опосредуемых аберрантной пролиферацией, таких как злокачественное новообразование и воспаление.

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

В одном варианте осуществления, указанное соединение или фармацевтическая композиция предназначена для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей опухолевый ангиогенез, хроническое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, атеросклероз, заболевания кожи, такие как псориаз, экзема, и склеродерма, диабет, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных и возрастную дегенерацию желтого пятна.

Настоящее изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего, которая включает количество соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или пролекарства, в комбинации с количеством другого противоракового терапевтического средства, где количества соединения, соли, сольвата или пролекарства и химиотерапевтического средства совместно эффективны для ингибирования атипичного клеточного роста. В настоящее время в данной области известны многие противораковые терапевтические средства. В одном варианте осуществления, противораковое терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство, выбранное из группы, включающей ингибиторы митоза, алкилирующие средства, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы факторов роста, ингибиторы клеточного цикла, фермента, ингибиторы типизомеразы, модификаторы биологического отклика, антигормональные средства, ингибиторы ангиогенеза и антиандрогены. В другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой антитело, выбранное из группы, включающей бевацизумаб, CD40-специфические антитела, chTNT-1/B, денозумаб, занолимуаб, IGFIR-специфические антитела, линтузумаб, эдреколомаб, WX G250, ритуксимаб, тицилимумаб, трастузумаб и цетуксимаб. В еще другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ингибитор другой протеинкиназы, такой как Akt, Axl, Аурора А, Аурора В, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, 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.

Соединения по изобретению могут использоваться в способе 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 лучевой терапией, где количества соединения, соли, сольвата, или пролекарства, представлены 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, раскрытой в настоящей заявке. Введение соединения согласно изобретению в этой комбинированной терапии можно определить, как описано в настоящей заявке.

ке. 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.

Соединения по изобретению могут использоваться в способе сенсбилизации 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 сенсбилизации 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 настоящей заявке. Соединения по изобретению могут использоваться в способе ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего, который включает количество соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, его пролекарства, или его производного, меченного радиоактивным изотопом, и количество одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигналов, и антипролиферативных средств.

При практическом использовании, соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать в качестве активного компонента в тщательной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми техниками 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 средства, 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 преимущественными относительно жидких препаратов.

В связи с простотой их введения таблетки и капсулы являются наиболее благоприятными пероральными дозируемыми единичными формами, в этих случаях обязательно используются твердые фармацевтические носители. Если это является желательным, то таблетки могут быть покрыты оболочкой с помощью стандартных водных или неводных техник. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1 процент активного соединения. Процент активного соединения в этих композициях, очевидно, может изменяться и подходяще может составлять от приблизительно 2 процентов до приблизительно 60 процентов от веса 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 содержат 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 материалам вышеописанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло.

Различные другие материалы могут быть представлены 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 вишневым или апельсиновым 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 гидрокси-пропилцеллюлоза. 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 представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэти-

ленгликоль), 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 до приблизительно 100 мг на килограмм веса тела животного предпочтительно представлено в виде единичной суточной дозы. Для наиболее крупных млекопитающих, общая суточная доза составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,2 до приблизительно 50 мг. Для взрослого человека весом 70 кг, общая суточная доза обычно будет составлять от приблизительно 0,2 до приблизительно 200 мг. Эта схема дозирования может регулироваться для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

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

а) эффективного количества соединения в соответствии с изобретением или его фармацевтически приемлемой соли и

б) эффективного количества дополнительного активного компонента лекарственного средства.

Комплект включает подходящие контейнеры, такие как коробки, отдельные бутылки, пакеты или ампулы. Комплект может содержать, например, отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения в соответствии с изобретением и/или его фармацевтически пригодных производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективного количества дополнительного активного компонента лекарственного средства в растворенной или лиофилизованной форме.

Экспериментальный раздел

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

Сокращения

Обозначение	
ACN	ацетонитрил
ATP	Аденозин трифосфат
b	Широкий пик
BSA	Бычий сывороточный альбумин
CDI	<i>N,N</i> -Карбонилдиимдазол
d	Дублет
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
dd	Дублет дублетов
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMEM	Среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко
DMФА	<i>N,N</i> -Диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
DTT	дитиотреитол
EDCI	1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
экв.	эквивалент
Et	этил
ч	час
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты
HOBT	1-гидроксibenзотриазол

ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	Изопропиловый спирт
ЖХ/МС	Жидкостная хроматография, связанная с масс-спектрометрией
LiHMDS	Гексаметилдисилазан лития
m	мультиплет
M	Молекулярный ион
m/z	Отношение массы к заряду
Me	метил
мин	минута
МС	Масс-спектрометрия
N.	Нормальность (единица концентрации)
NMO	4-метилморфолин N-оксид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
PG	Защитная группа
фунтов на кв. дюйм	Фунтов на кв. дюйм
q	Квартет (или квартетный)
Rf	Фактор удерживания
RPMI	Среда из серии Института Розуэлла Парка
КТ	Комнатная температура
Rt.	Время удерживания
s	Синглет
Трет	Третичный
TFA	Трифторуксусная кислота
THAB	Тетрагексиламмоний бромид
ТГФ	Тetraгидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
TsOH	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
УФ	ультрафиолет
Вид.	видимый

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть приготовлены в соответствии с процедурами из следующих схем и примеров, используя подходящие материалы, и дополнительно иллюстрируются следующими специфическими примерами.

Кроме того, при использовании процедур, описанных в настоящей заявке, в сочетании с типичными знаниями для квалифицированного специалиста в данной области техники, легко могут быть приготовлены дополнительные соединения согласно настоящему изобретению, заявленные в настоящей заявке. Тем не менее, соединения, иллюстрируемые в примерах, не должны рассматриваться как составляющие только класс, охватываемым изобретением. Примеры дополнительно иллюстрируют детали приготовления соединений согласно настоящему изобретению. Для квалифицированных специалистов в данной области техники будет очевидным, что для приготовления этих соединений можно использовать известные модификации условий и процессов следующих препаративных процедур.

Соединения, описанные в настоящей заявке, обычно выделяют в виде их фармацевтически приемлемых солей, таких как соли, описанные выше. Основания со свободным амином, соответствующие выделенным солям, могут быть получены путем нейтрализации с подходящим основанием, таким как водный гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия и гидроксид калия, и экстрагирования выделенного в свободном состоянии основания со свободным амином в органическом растворителе, с последующим упариванием. Основание со свободным амином, выделенное таким образом, в дальнейшем может быть превращено в другую фармацевтически приемлемую соль путем растворения в органическом растворителе, с последующим добавлением подходящей кислоты и последующего упаривания,

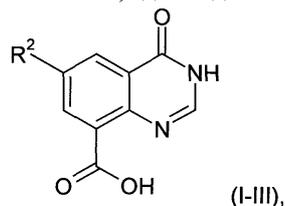
осаждения или кристаллизации.

Изобретение иллюстрируется, но не ограничивается, путем ссылки на специфические варианты осуществления, описанные в последующих схемах и примерах. Если специально не указано иначе на схемах, то переменные имеют такие же значения, что и описано выше.

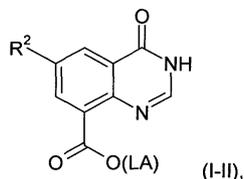
Если специально не указано иначе, все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки. Если специально не указано иначе, все температуры выражали в °C и все реакции осуществляли при комнатной температуре. Соединения очищали либо путем хроматографии на диоксиде кремния или препаративной ВЭЖХ.

Настоящее изобретение также относится к способам приготовления соединений формул (II), а также соединений, описанных в табл. 1, 2 и 3, в соответствии с нижеописанными схемами и примерами обработки.

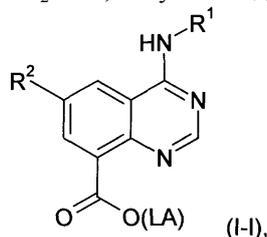
В частности, настоящее изобретение относится к способу приготовления соединений формулы (II), где заместители имеют значения, как указано в п. 1, где соединение карбоновой кислоты формулы (I-III)



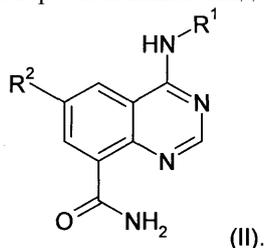
подвергают реакции с LA-OH, получая соответствующий карбоксильный LA сложный эфир формулы (I-II)



который затем подвергают реакции с H₂N-R¹, получая соединение формулы (I-I)



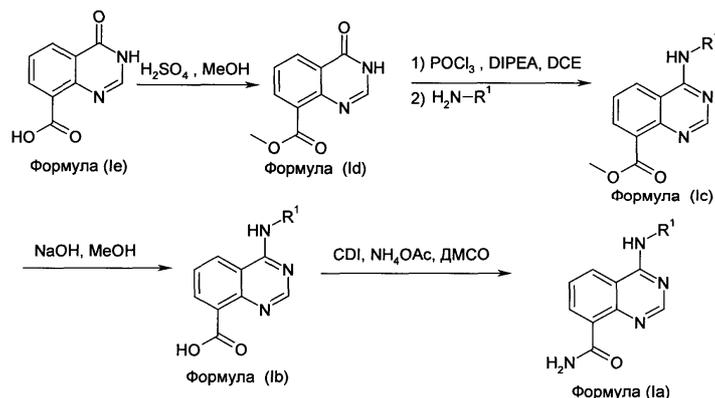
которое в завершение превращают в карбоксильный амид формулы II



Общие процедуры синтеза

Схема 1.

Схема 1 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 1 - 49 в соответствии с подформулой (1a):

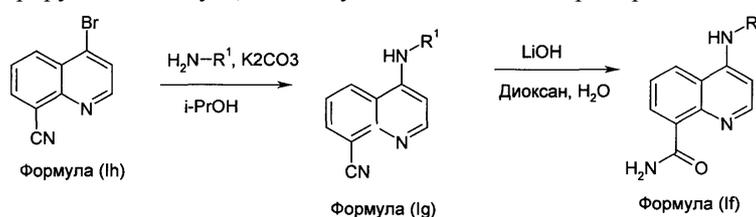


где R^1 имеет значения, как определено для формулы (II) выше.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу приготовления соединений формулы (Ia), где сложный эфир формулы (Id) подвергают реакции с $\text{H}_2\text{N-R}^1$, получая аминовое соединение формулы (Ic), которое затем омыляют до карбоновой кислоты формулы (Ib), которую в завершение превращают в карбоксамида формулы (Ia).

Схема 2.

Схема 2 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 53-56:

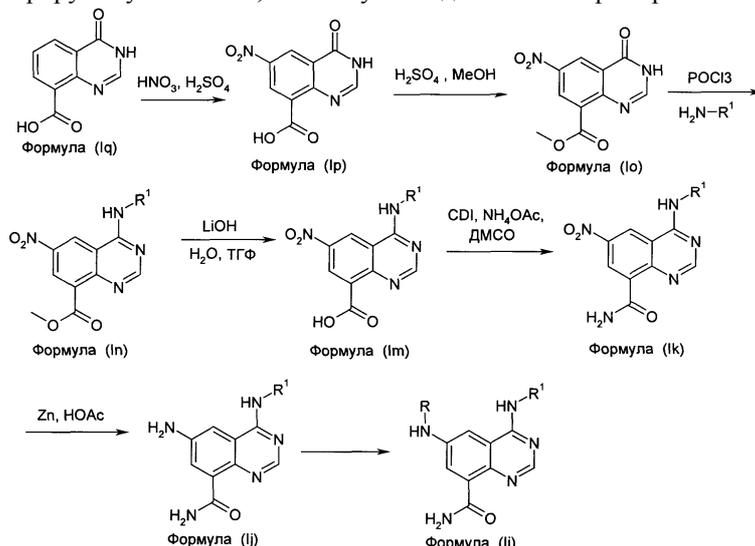


где R^1 имеет значения, как определено для формулы (II) выше.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу приготовления соединений формулы (If), где соединение формулы (Ih) подвергают реакции с $\text{H}_2\text{N-R}^1$, получая аминовое соединение формулы (Ig), которое затем превращают в карбоксамида формулы (If).

Схема 3.

Схема 3 иллюстрирует путь синтеза, используемый для синтеза примеров 57-75:



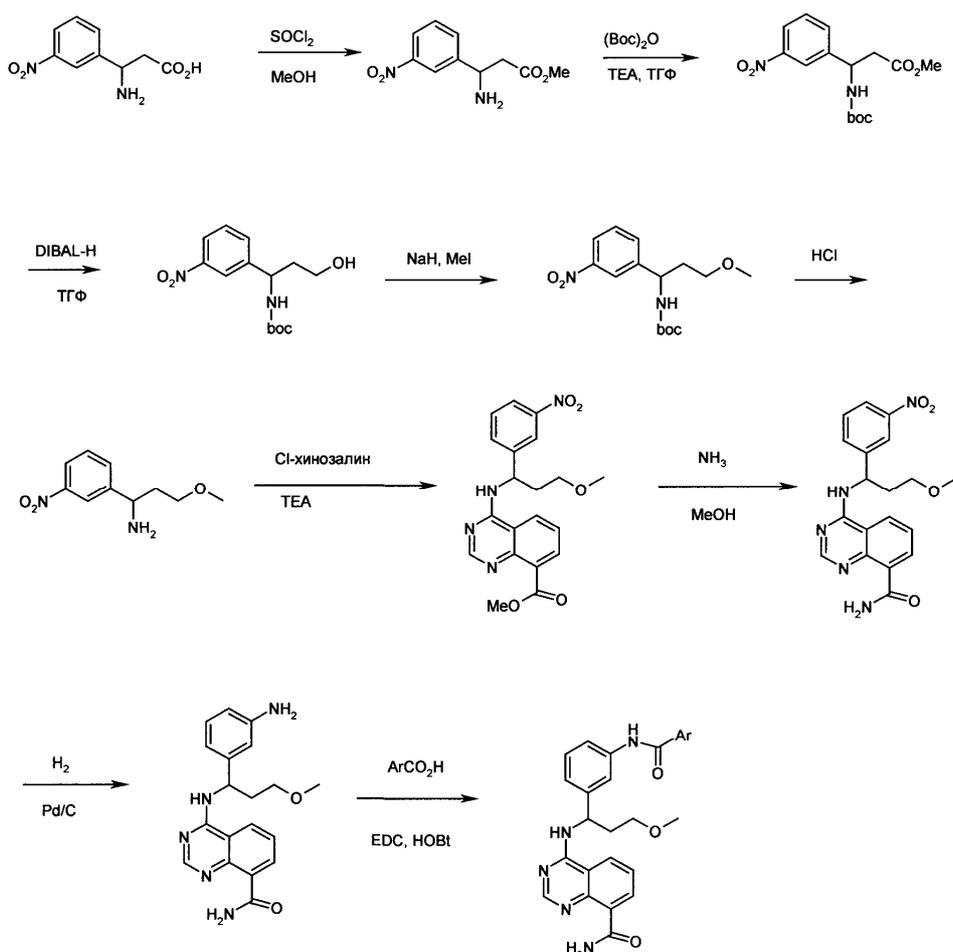
где R представляет собой H, A, L^1 -Ar, COA, CO-L^1 -Ar, SO_2A , $\text{SO}_2\text{-L}^1$ -Ar, CONHA или CONH-L^1 -Ar, и A, L^1 , Ar и R^1 имеют значения, указанные для формулы (II) выше.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу приготовления соединений формулы (Ii), где сложный эфир формулы (Io) подвергают реакции с $\text{H}_2\text{N-R}^1$, получая аминовое соединение формулы (In), которое затем омыляют до карбоновой кислоты формулы (Im), которую после этого превращают в карбоксамида формулы (Ik), который затем восстанавливают до соединения формулы (Ij), которое в завершение превращают в соединение формулы (Ii).

Схема 4.

Схема 4 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 255, 275, 281, 286, 300,

319, 322, 333, 338, 353, 366, 370, 379, 403, 405, 462, 486, 510, 529 и 712:



а) Метилловый эфир 3-амино-3-(3-нитрофенил)пропановой кислоты

К раствору 3-амино-3-(3-нитрофенил)пропановой кислоты (20,00 г; 95,15 ммоль; 1,00 экв.) в MeOH (300 мл) добавляли тионил хлорид (50,00 мл; 761,22 ммоль; 8,00 экв.) при 0°C медленно. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (MeOH: DCM = 15:85), получая 20 г указанного в заглавии соединения. ЖХМС [225 (M+1)].

б) Метилловый эфир 3-трет-бутоксикарбониламино-3-(3-нитрофенил)пропановой кислоты

К смеси метил 3-амино-3-(3-нитрофенил)пропаноата (1,00 г; 4,46 ммоль; 1,00 экв.) и N,N-диэтилэтанамина (1,88 мл; 13,38 ммоль; 3,00 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (1,17 г; 5,35 ммоль; 1,20 экв.) небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Осажденную ТЕА соль удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали и очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле с 30% EtOAc/гексаны в качестве элюента, получая 1,4 г указанного в заглавии соединения. ЖХМС [325 (M+1)].

в) трет-бутиловый эфир 3-гидрокси-1-(3-нитрофенил)пропил 1-карбаминовой кислоты

К раствору метил 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(3-нитрофенил)пропаноата (26,00 г; 80,16 ммоль; 1,00 экв.) в безводном ТГФ (200 мл) добавляли гидридо(диизопропил)алюминий (280,58 мл; 1,00 M; 280,58 ммоль; 3,50 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 ч. Затем ей позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 15 ч. Реакцию закаливали водой и экстрагировали простым эфиром. Эфирный слой промывали водой, соляным раствором и высушивали над MgSO₄. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (EtOAc:Hex = 20:80 до 50:50), получая 22 г воскообразного продукта. ЖХМС [196 (M-Boc)].

г) 3-Метокси-1-(3-нитрофенил)-пропиламин

К раствору трет-бутил [3-гидрокси-1-(3-нитрофенил)пропил]карбамата (2 г; 6,75 ммоль; 1,00 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли NaH (567 мг; 14,17 ммоль; 2,10 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин и добавляли йодметан (1,53 г; 7,42 ммоль; 1,10 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. После осуществления обработки, неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (EtOAc: Hex = 1:4), получая 1,5 г трет-бутил [3-метокси-1-(3-

нитрофенил)пропил]карбамата.

К раствору трет-бутил [3-метокси-1-(3-нитрофенил)пропил]карбамата (1,5 г; 4,83 ммоль; 1,00 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли хлористый водород (12,08 мл; 4,00 М; 48,33 ммоль; 10,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. После удаления растворителя остаток разводили с помощью EtOAc, промывали с помощью K₂CO₃ раствора, высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт (1,0 г) использовали как таковой для следующей реакции без очистки. ЖХМС [211 (M+1)].

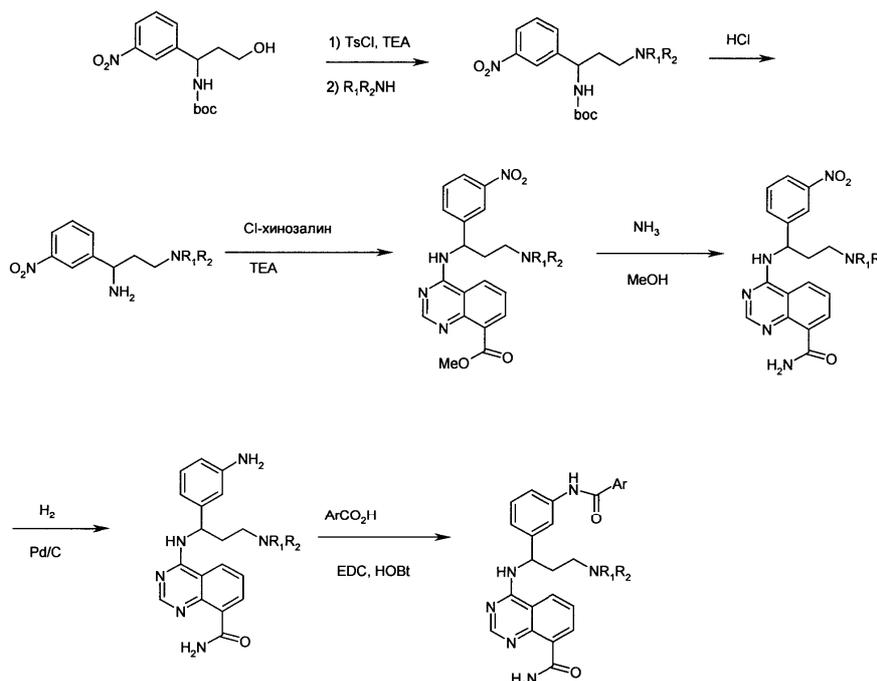
е) 4-[1-(3-Амино-фенил)-3-метокси-пропиламино]-хиназолин-8-карбоксамид

Смесь метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилата (1,0 г; 4,49 ммоль, 1,0 экв.), 3-метокси-1-(3-нитрофенил)пропан-1-амина (1,038 г; 4,94 ммоль; 1,10 экв.) и триэтиламина (3,16 мл; 22,46 ммоль; 5,00 экв.) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. Растворитель удаляли и неочищенный метил 4-{{3-метокси-1-(3-нитрофенил)пропил}амино}хиназолин-8-карбоксилат (1,744 г) использовали для следующей реакции.

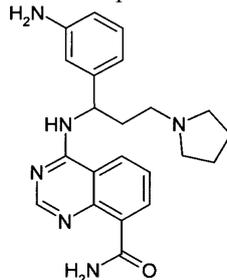
К раствору метил 4-{{3-метокси-1-(3-нитрофенил)пропил}амино} хиназолин-8-карбоксилата (1,74 г; 4,40 ммоль) в метаноле добавляли метанольный аммиак (7 н.) (30,00 мл; 7,00 М; 210,00 ммоль) и перемешивали в течение 3 дней. Нерастворимое вещество удаляли путем фильтрации и концентрировали. Неочищенный 4-{{3-метокси-1-(3-нитрофенил)пропил}амино} хиназолин-8-карбоксамид (1,5 г) использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. К раствору 4-{{3-метокси-1-(3-нитрофенил)пропил}амино} хиназолин-8-карбоксамид (1,5 г) в MeOH (30 мл) добавляли палладий на активированном угле (400 мг) и смесь гидрировали при 40 фунтов на кв. дюйм в течение 4 ч. Фильтровали через слой целита и растворитель удаляли. Неочищенный продукт (1,2 г) использовали как таковой для образования амида. ЖХМС [352 (M+1)].

Схема 5.

Схема 5 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 189, 196, 208, 209, 212, 215, 219, 223, 228, 233, 249, 252, 254, 265, 273, 287, 296, 313, 314, 332, 335, 360, 361, 363, 365, 391, 392, 399, 418, 422, 437, 450, 458, 490, 493, 495, 500, 524, 527, 664, 695, 697, 698, 700, 703, 704:



амид 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты



К раствору трет-бутил [3-гидрокси-1-(3-нитрофенил)пропил]карбамата (4,00 г; 13,50 ммоль; 1,00 экв.) в безводном DCM (15 мл) и N,N-диэтилэтанамина (2,82 мл; 20,25 ммоль; 1,50 экв.) при 0°C по каплям добавляли 4-метилбензолсульфонил хлорид (3,09 г; 16,20 ммоль; 1,20 экв.). Смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 15 ч. После осуществления обработки, неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (EtOAc:Hex от 10:90 до 20:80), получая 5,5 г 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(3-нитрофенил)пропил 4-метилбензолсульфоната.

К раствору 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(3-нитрофенил)пропил 4-метилбензолсульфоната (2,00 г; 4,44 ммоль; 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли пирролидин (3,73 мл; 44,39 ммоль; 10,00 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи. После концентрации маслянистый продукт использовали для следующей реакции без любой очистки.

К раствору трет-бутил [1-(3-нитрофенил)-3-пирролидин-1-илпропил]карбамата (1,4 г, 72 мг; 4,00 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли хлористый водород (15,00 мл; 4,00 М; 60,00 ммоль) в диоксане. Смесь перемешивали в течение 2 ч. После удаления растворителя, остаток суспендировали в EtOAc и промывали с помощью насыщ. K_2CO_3 . Высушивали, концентрировали. Неочищенный 1-(3-нитрофенил)-3-пирролидин-1-илпропан-1-амин (900 мг) использовали как таковой для следующей стадии. ЖХМС [250 (M+H)].

Смесь метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилата (891 мг; 4,00 ммоль; 1,00 экв. в ацетонитриле (20 мл), 1-(3-нитрофенил)-3-пирролидин-1-илпропан-1-амин (997 мг; 4,00 ммоль; 1,00 экв.) и триэтиламина (2,81 мл; 20,00 ммоль; 5,00 экв.) перемешивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали. Неочищенный метил 4-[[1-(3-нитрофенил)-3-пирролидин-1-илпропил]амино]хиназолин-8-карбоксилат (1,654 г) использовали для следующей реакции.

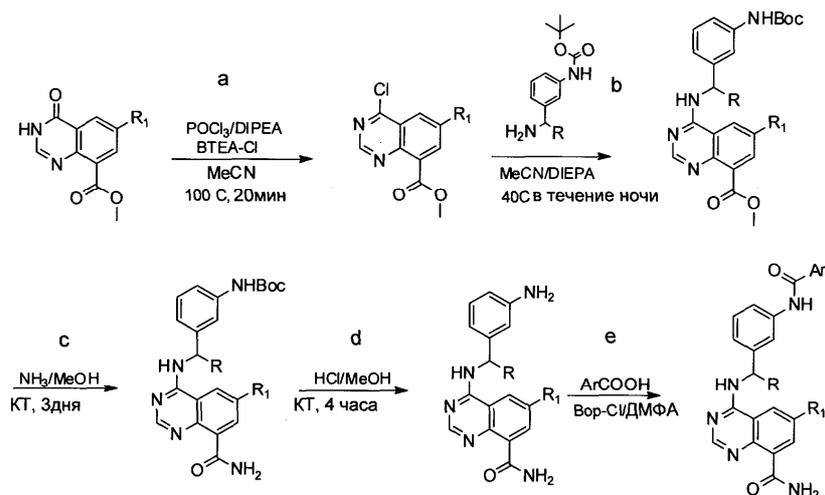
Суспензию метил 4-[[1-(3-нитрофенил)-3-пирролидин-1-илпропил]амино]хиназолин-8-карбоксилата (1 654,83 мг; 3,80 ммоль; 1,00 экв.) и аммиака (16,29 мл; 7,00 М; 114,00 ммоль; 30,00 экв.) в MeOH перемешивали в течение 2 дней. После концентрации, получали (1,3 г) 4-[[1-(3-нитрофенил)-3-пирролидин-1-илпропил]амино]хиназолин-8-карбоксамид.

К раствору 4-[[1-(3-нитрофенил)-3-пирролидин-1-илпропил]амино]хиназолин-8-карбоксамид (1,22 ; 2,90 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли палладий на активированном угле (200 мг) и смесь гидрировали под H_2 в течение ночи при 40 фунтов на кв. дюйм. Фильтровали через слой целита и растворитель удаляли. Продукт растирали в порошок с EtOAc, твердое вещество фильтровали и высушивали, получая 0,95 г чистого указанного в заглавии соединения.

Промежуточный амид 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примеров 360,418,422,524,697.

Схема 6.

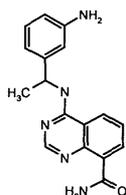
Схема 6 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 240, 244, 246, 247, 250, 261, 266, 272, 280, 291, 292, 294, 299, 301, 308, 309, 321, 323, 331, 334, 339, 358, 359, 371, 383, 385, 386, 390, 394, 395, 402, 404, 414, 421, 425, 426, 429, 430, 434, 440, 442, 446, 452, 456, 461, 463, 464, 471, 472, 475, 476, 496, 497, 498, 501, 506, 507, 512, 525, 543, 544, 546, 551, 552, 553, 554, 557, 558, 561, 563, 566, 567, 568, 570, 572, 575, 580, 582, 585, 587, 588, 592, 600, 601, 605, 606, 610, 617, 622, 624, 625, 629, 629, 631, 636, 637, 645, 646, 649, 650, 651, 653, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 663, 665, 666, 667, 668, 670, 671, 672, 677, 678, 679, 681, 682, 685, 686, 689, 693, 694, 701, 714, 715, 717 и 718:



R=H, CH_3

R1 = H, Cl

Амид 4-[1-(3-аминофенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты



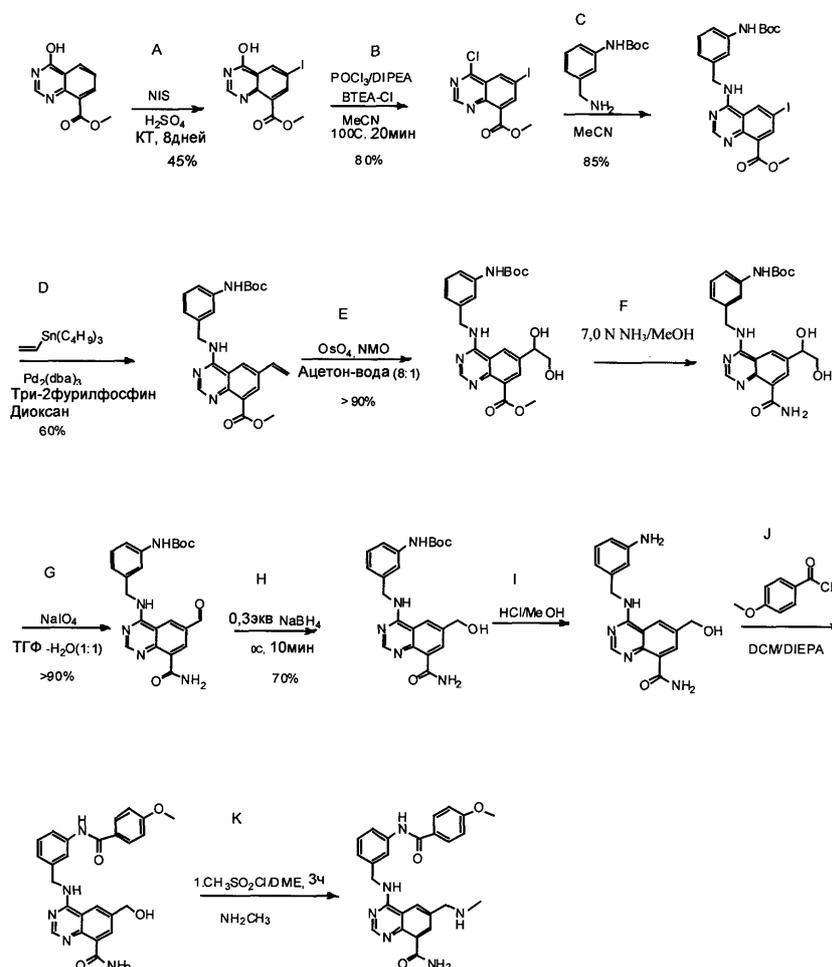
К раствору метил 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилата (11,80 г; 57,79 ммоль; 1,00 экв.) в MeCN (50,00 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (10,37 мл; 57,79 ммоль; 1,00 экв.), затем добавляли хлорид N-бензил-N,N-диэтилэтанамина (26,33 г; 115,58 ммоль; 2,00 экв.). После этого добавляли оксихлорид фосфора (26,53 мл; 288,95 ммоль; 5,00 экв.) медленно. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 90°C и вливали в 400 мл 2 н. NaOH, содержащего дробленый лед. Осажденный метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилат фильтровали, промывали водой и высушивали, получая 10,2 г. Выход 79,28%. МС(M+1) 222/224.

К смеси метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилата (2,0 г; 8,98 ммоль; 1,00 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (3,23 мл; 17,97 ммоль; 2,00 экв.) в ацетонитриле (20,00 мл) добавляли трет-бутил [3-(1-аминоэтил)фенил]карбамат (2,3 г; 9,43 ммоль; 1,05 экв.), реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После концентрации, добавляли метанольный аммиак (12,83 мл; 7,00 М; 89,83 ммоль; 10,00 экв.) перемешивали при КТ в течение 48 ч. трет-Бутиловый эфир {3-[1-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)этил]фенил}карбаминовой кислоты получали в виде желтого твердого вещества, который использовали как таковой для следующей реакции. МС (M+1) 408.

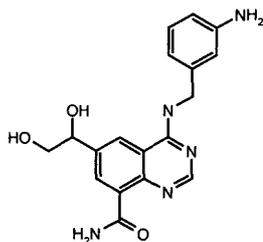
К раствору неочищенного трет-бутилового эфира {3-[1-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)этил]фенил}карбаминовой кислоты в метаноле (20 мл) добавляли метанольный хлористый водород (22,46 мл; 4,00 М; 89,83 ммоль; 10,00 экв.). Перемешивали в течение ночи и полученное твердое вещество фильтровали, получая 2,0 г указанного в заглавии продукта с 64% суммарным выходом МС (M+1) 307.

Схема 7.

Схема 7 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 564, 577, 590, 612, 626, 638:



Амид 4-(3-аминобензиламино)-6-(1,2-дигидроксиэтил)хиназолин-8-карбоновой кислоты



Метил 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат (5,00 г; 24,49 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в серной кислоте (50,00 мл; 938,01 ммоль; 38,31 экв.), при этом охлаждали на водяной бане. После этого добавляли N-йодсукцинамид (44,07 г; 195,90 ммоль; 8,00 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 21 ч, затем нагревали до 40°C и перемешивали при этой же температуре в течение 8 дней. Реакционную смесь вливали в охлажденный раствор 2 н. NaOH. Добавляли 50 мл 5% -Na₂S₂O₃ раствора и перемешивали в течение 1 ч при КТ. Фильтровали продукт метил 6-йод-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат, получая белое твердое вещество (3,5 г, 43,5%).

К смеси метил 6-йод-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилата (1,00 г; 3,03 ммоль; 1,00 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,54 мл; 3,03 ммоль; 1,00 экв.) в MeCN (5,00 мл) добавляли хлорид N-бензил-N,N-диэтилэтанаминия (1,38 г; 6,06 ммоль; 2,00 экв.), затем оксихлорид фосфора (1,39 мл; 15,15 ммоль; 5,00 экв.) добавляли медленно. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 90°C, вливали в 2 н. NaOH раствор (22 мл), содержащий дробленый лед. Фильтровали, промывали водой и собирали 850 мг метилового эфира 4-хлор-6-йод-хиназолин-8-карбоновой кислоты с 80% выходом.

К раствору метил 4-хлор-6-йодхиназолин-8-карбоксилата (884 мг; 2,54 ммоль; 1,00 экв.) в ацетонитриле (10,00 мл), добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,14 мл; 6,34 ммоль; 2,50 экв.) и трет-бутил [3-(аминометил)фенил]карбамат (592 мг; 2,66 ммоль; 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Продукт метил 4-(3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил)амино-6-йодхиназолин-карбоксилат фильтровали и промывали с помощью ацетонитрила и простого эфира до 1,08 г с 79% выходом.

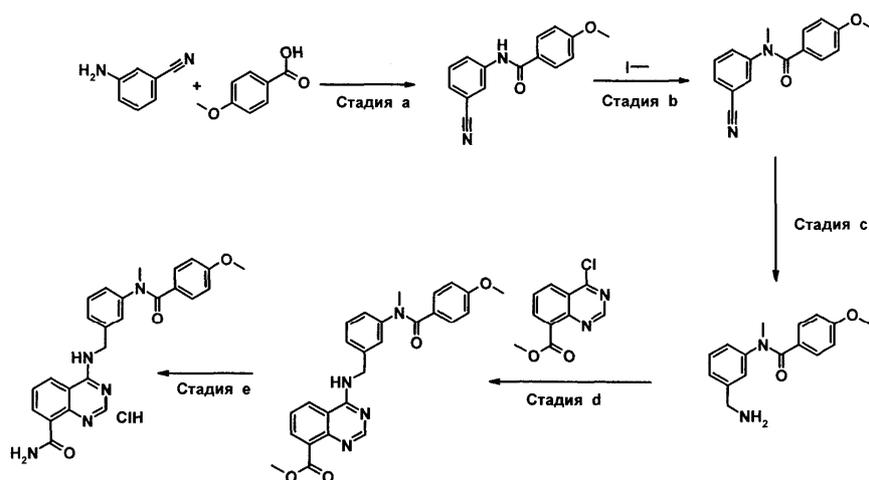
Смесь метил 4-(3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил)амино-6-йодхиназолин-8-карбоксилата (110 мг; 0,21 ммоль; 1,00 экв.), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (8,45 мг; 0,02 ммоль; 0,10 экв.), ацетата палладия (II) (2,31 мг; 0,01 ммоль; 0,05 экв.) и трибутил(винил)станнана (0,07 мл; 0,25 ммоль; 1,20 экв.) в диоксане нагревали в запечатанной трубке в течение 5 мин под воздействием микроволн при 100°C. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc, промывали с помощью 20% KF раствора, фильтровали, и фильтрат промывали с помощью водн. NH₄Cl и соляного раствора. После концентрации, метил 4-(3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил)амино-6-винилхиназолин-8-карбоксилат очищали путем флеш-хроматографии, получая 60 мг с 67% выходом.

К раствору метил 4-(3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил)амино-6-винилхиназолин-8-карбоксилата (60,00 мг; 0,14 ммоль; 1,00 экв.) в ацетоне (8,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли 4-метилморфолин 4-оксид (48,53 мг; 0,41 ммоль; 3,00 экв.) и 20 мкл тетроксид осмия (2,5 мас.% раствор в 2-метил 2-пропанол). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, концентрировали и очищали продукт с помощью ВЭЖХ, получая трет-бутил [3-({8-(аминокарбонил)-6-(1,2-дигидроксиэтил)хиназолин-4-ил}амино)метил]фенилкарбамат. 62 мг, выход 95%. МС (M+1) 467.

К раствору трет-бутил [3-({8-(аминокарбонил)-6-(1,2-дигидроксиэтил)хиназолин-4-ил}амино)метил]фенилкарбамата (25,00 мг; 0,06 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле добавляли 4,0М хлористый водород в диоксане (0,14 мл; 4,00 М; 0,55 ммоль; 10,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и растворитель упаривали, получая указанное в заглавии соединение МС (M+1) 354 Это промежуточное соединение использовали для приготовления примера 577.

Схема 8.

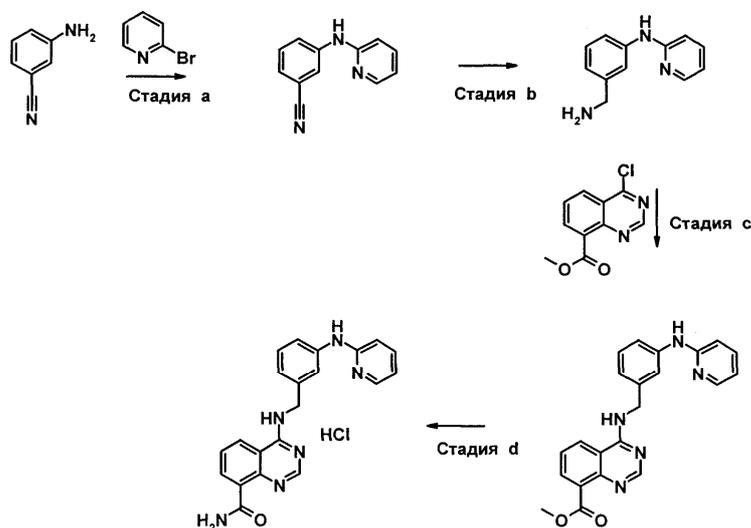
Схема 8 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 550, 618, 674, 743:



Стадии (а)-(е) осуществляли, как описано в примере 743.

Схема 9.

Схема 9 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примера 539.



Отдельные стадии осуществляли, как описано в примере 539.

Схема 10.

Схема 10 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 477, 526, 549, 569, 574, 594, 603, 611, 616, 621, 628 и 642.

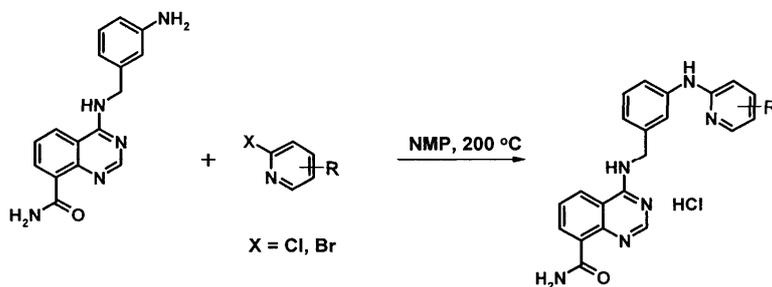


Схема 11.

Схема 11 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 427, 540, 581, 595, 602, 615, 619, 630 и 684.

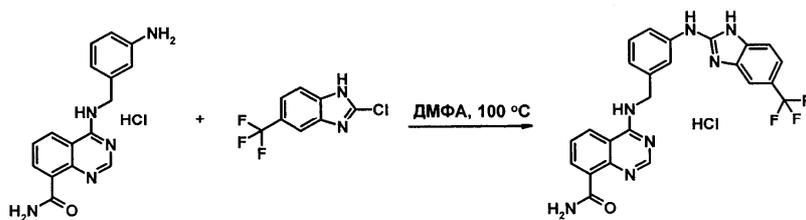


Схема 12.

Схема 12 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 541, 545 и 548.

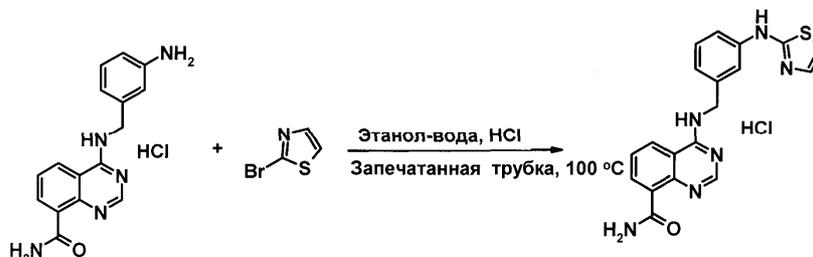


Схема 13.

Схема 13 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 398, 609, 614, 634, 635 и 673.

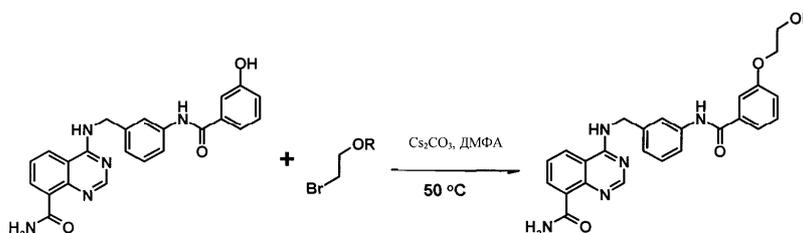
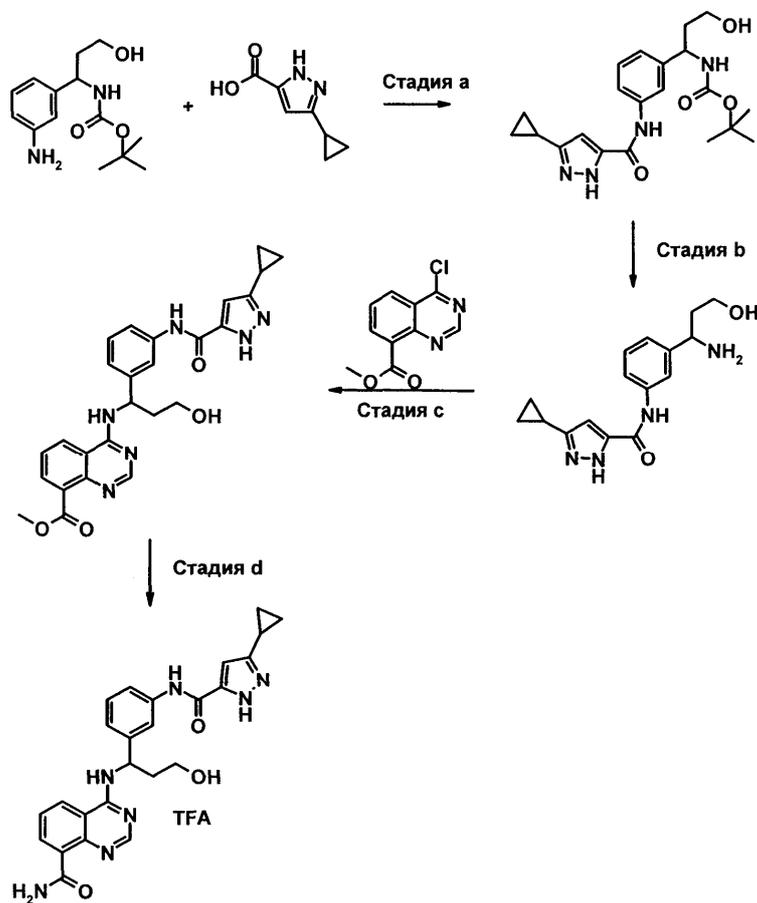


Схема 14.

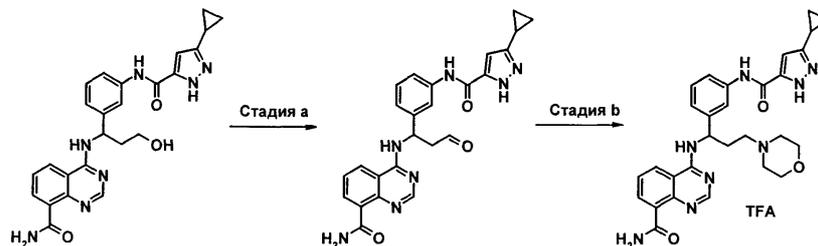
Схема 14 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 538 и 559.



Отдельные стадии осуществляли, как описано в примере 538.

Схема 15.

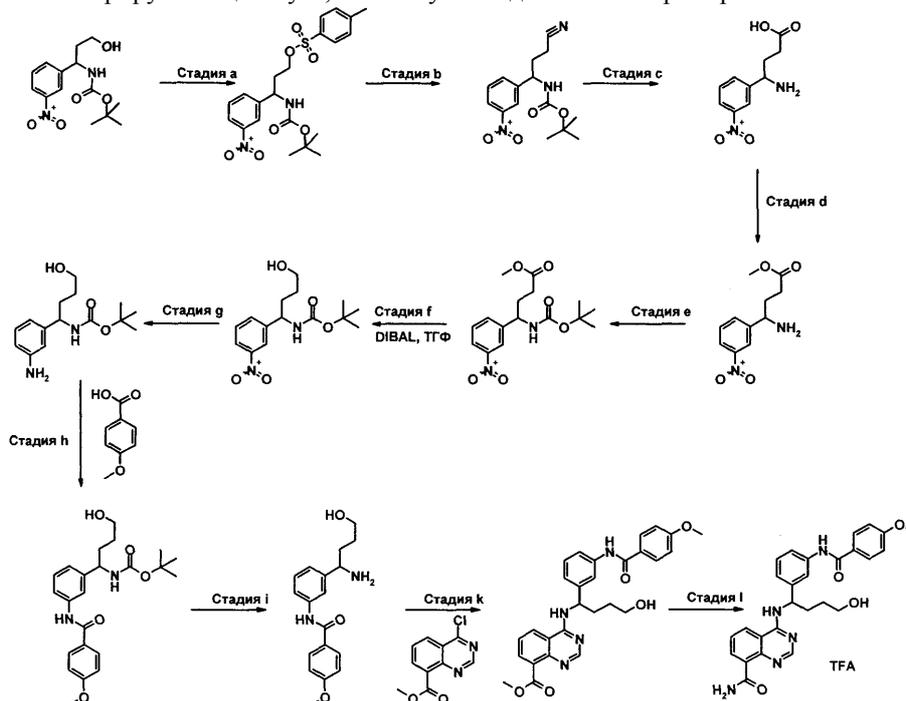
Схема 15 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примеров 555, 556, 562, 578, 579, 597 и 744.



Отдельные стадии осуществляли, как описано в примере 744.

Схема 16.

Схема 16 иллюстрирует общий путь, используемый для синтеза примера 542.



Отдельные стадии осуществляли, как описано в примере 542.

Аналитическая методология

Аналитическую ЖХ/МС осуществляли, используя следующие три метода:

Метод А:

А Discovery C¹⁸, 5 мкм, 3×30 мм колонку использовали при скорости потока 400 мкл/мин, петля образца 5 мкл, подвижная фаза: (А) вода с 0,1% муравьиной кислотой, подвижная фаза, (В) метанол с 0,1% муравьиной кислотой; время удерживания представлены в минутах. Подробности метода: (I) прогон на Quaternary Pump G1311A (Agilent) с УФ/вид. детектором с диодной матрицей G1315B (Agilent) и Finnigan LCQ Duo MS детектором в ESI + режиме с УФ-обнаружением при 254 и 280 нм с градиентом 15-95% (В) в 3,2 мин линейном градиенте (II) поддерживали в течение 1,4 мин при 95% (В) (III) снижение от 95-15% (В) в 0,1 мин линейном градиенте (IV) поддерживали в течение 2,3 мин при 15% (В).

Метод В:

А Waters Symmetry C¹⁸, 3,5 мкм, 4,6×75 мм колонка при скорости потока 1 мл/мин, петля образца 10 мкл, подвижная фаза (А) представляла собой воду с 0,05% TFA, подвижная фаза (В) представляла собой АСN с 0,05% TFA; время удерживания представлены в минутах. Подробности метода: (I) прогон на Binary Pump G1312A (Agilent) с УФ/вид. детектором с диодной матрицей G1315B (Agilent) и Agilent G1956B (SL) МС детектором в ESI + режиме с УФ-обнаружением при 254 и 280 нм с градиентом 20-85% (В) в 10 мин линейном градиенте (II) поддерживали в течение 1 мин при 85% (В) (III) снижение от 20-85% (В) в 0,2 мин линейном градиенте (IV) поддерживали 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.) TFA; ацетонитрил + 0,1% (вода) TFA; 0,0 до 0,2 мин: 99:01; 0,2 до 3,8 мин: 99:01 → 0:100; 3,8 до 4,2 мин: 0:100; колонка: Chromolith Performance RP18e; 100 мм длина, 3 мм диаметр; длина волны: 220 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ

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

Препаративная ВЭЖХ

Препаративную ВЭЖХ осуществляли, используя либо Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 мкМ (30 × 250 мм) колонку или Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 мкМ (30 × 250 мм) колонку. Колонки использовали при скорости потока 60 мл/мин на Waters Prep LC 4000 System, оборудованной петлей образца (10 мл) и ISCO UA-6 УФ/Вид детектором. Подвижная фаза подавалась из двух резервуаров с растворителями, содержащими (А) воду и (В) ацетонитрил ВЭЖХ-степени. В обычном препаративном прогоне использовали линейный градиент (например, 0-60% растворителя В в течение 60 мин).

Примеры

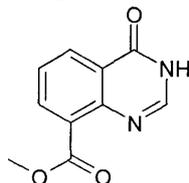
Примеры обработки, представленные ниже, предназначены для иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения, и не предназначены для какого-либо ограничения объема описания или пунктов формулы изобретения.

Химический синтез

В этом разделе экспериментальные детали представлены для выбранных примеров соединений, перечисленных в таблицах 1 и 2 выше, и промежуточных продуктов их синтеза.

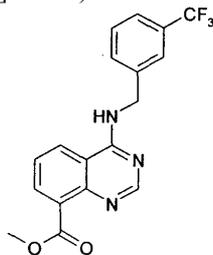
Таблица 1.

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



4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновую кислоту (5,0 г, 26,3 ммоль) обрабатывали раствором серной кислоты ((1,2 экв.) в безводном MeOH (100 мл) при нагревании в колбе с обратным холодильником в течение 2 дней. После охлаждения до кт, к реакционной смеси добавляли 2 н. NaOH раствор для доведения значения pH~8. После удаления MeOH, метиловый эфир собирали путем фильтрации, и промывали водой и этилацетатом в виде светло-желтого твердого вещества с 94% выходом. ¹H ЯМР (в ДМСО): 3,84 (s, 3H), 7,42 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,8 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 205.

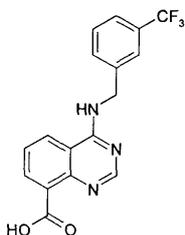
2. Метил 4-{{3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксилат



К суспензии метил 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилата (150 мг, 0,73 ммоль) в 4 мл безводного DCE, добавляли POCl₃ (80 мкл, 0,87 ммоль, 1,2 экв.), затем добавляли DIPEA (630 мкл, 3,6 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1-2 ч. После охлаждения до кт, добавляли 3-(трифторметил)бензиламин (97 мкл, 0,81 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2-4 ч. После осуществления обработки, неочищенное вещество очищали путем хроматографии, получая указанное в заглавии соединение с 66% выходом.

¹H ЯМР (в CDCl₃): 3,19 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,53 (t, J=8,9 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,5 и 8,4 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=1,5 и 7,3 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 362.

3. 4-{{3-(Трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоновая кислота



Раствор метил 4-{{3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксилата (95 мг, 0,26 ммоль) в 5 мл MeOH обрабатывали с помощью 2 н. NaOH (650 мкл, 1,3 ммоль, 5 экв.) при нагревании в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч. После удаления MeOH к остатку добавляли воду и значение pH доводили до ~4 с помощью 2 н. HCl. Осадок собирали в виде желательной кислоты путем фильтрации, и промывали водой с 89% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,96 (d, J=5,8 Гц, 2H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,64 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,74-7,78 (т, 2H), 8,54 (dd, J=1,2 и 7,4 Гц, 1H), 8,63 (dd, J=1,2 и 7,3 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,68 (d, J=5,8 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 348.

4. 4-{{3-(Трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 134)

К раствору 4-{{3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоновой кислоты (68 мг, 0,19 ммоль) в 2 мл безводного ДМСО, CDI (47 мг, 0,29 ммоль, 1,5 экв.) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до кт, добавляли NH₄Cl (22 мг, 0,29 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду. Белый осадок собирали в виде желательного продукта путем фильтрации, затем промывали водой с 92% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,90 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,56-7,69 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,86 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=1,5 и 8,0 Гц, 1H), 8,58 (dd, J=1,5 и 7,7 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,24 (t, J=5,9 Гц, 1H), 10,33 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 347.

5. 4-(Бензиламино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 123)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде твердого вещества с 78% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,95 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,33-7,43 (m, 5H), 7,85 (t, J=7,7 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (dd, J=0,7 и 7,7 Гц, 1H), 8,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H). Масса: M+H⁺: 279.

6. 4-{{4-Метоксибензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 130)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде белого твердого вещества с 79% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 3,73 (s, 3H), 4,86 (d, J=5,1 Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (t, J=6,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,53 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H). Масса: M+H⁺: 309.

7. 4-{{3-Фторбензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 127)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 81% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,83 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,05-7,11 (т, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,31-7,40 (т, 1H), 6,67 (t, J=5,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=1,4 и 8,4 Гц, 1H), 8,58 (dd, J=1,4 и 7,3 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,21 (t, J=5,9 Гц, 1H), 10,34 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 297.

8. 4-{{3,4-Дихлорбензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 129)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 83% выходом. ¹H ЯМР (в ДМСО): 4,80 (d, J=5,8 Гц, 2H), 7,36 (dd, J=2,0 и 8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64-7,89 (m, 2H), 7,86 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=1,5 и 7,3 Гц, 1H), 8,58 (dd, J=1,5 и 7,4 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,21 (t, J=5,8 Гц, 1H), 10,32 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 348.

9. 4-{{2-(4-Метоксифенил)этил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 128)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде белого твердого вещества с 85% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 2,91 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=1,4 и 8,4 Гц, 1H), 8,55 (dd, J=1,4 и 7,4 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (t, J=5,5 Гц, 1H), 10,41 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 323.

10. 4-{{1-нафтилметил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 131)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде белого твердого вещества с 54% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 5,29 (d, J=5,1 Гц, 2H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,65 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,98 (dd, J=1,5 и 7,3 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=1,4 и 7,4 Гц, 1H), 8,50-8,61 (m, 3H), 9,19 (t, J=5,5 Гц, 1H), 10,37 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 329.

11. 4-{{4-Фторбензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 133)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 78% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,79 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,65 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=1,5 и 8,0 Гц, 1H), 8,58 (dd, J=1,5 и 8,0 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (t, J=5,9 Гц, 1H), 10,36 (d, J=3,6 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 297.

12. 4-{{2-Метоксибензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 137)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 86% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 3,85 (s, 3H), 4,77 (d, J=5,8 Гц, 2H), 6,87 (dt, J=0,7 и 7,3 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=0,7 и 7,7 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=1,6 и 7,3 Гц, 1H), 7,24 (dt, J=1,7 и 7,7 Гц, 1H), 7,65 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,55-8,59 (m, 3H), 9,02 (t, J=5,7 Гц, 1H), 10,38 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 309.

13. 4-[(2-Метилбензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 135)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 90% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 2,37 (s, 3H), 4,78 (d, J=5,6 Гц, 2H), 7,09-7,25 (m, 4H), 7,65 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,55-8,60 (m, 3H), 9,05 (t, J=5,8 Гц, 1H), 10,37 (d, J=3,6 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 293.

14. 4-Морфолин-4-илхиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 136)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 и очищали путем препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества с 47% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 3,86 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,30 (t, J=4,6 Гц, 2H), 7,78 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H). Масса: M+H⁺: 259.

15. 4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-иламино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 138)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 90% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 2,07-2,16 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 1H), 6,08 (quart, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,7,22-7,28 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,67 Гц, 1H), 7,60 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,52-8,59 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 10,42 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 305.

16. 4-[(Тетрагидрофуран-2-илметил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 139)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 и очищали путем пре-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества с 87% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 1,60-1,69 (m, 1H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 7,81 (t, J=7,5 Гц, 1H), 8,11 (br, 1H), 8,53 (dd, J=1,5 и 7,7 Гц, 1H), 8,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,75(s, 1H). Масса: M+H⁺: 273.

17. 4-[(Пиридин-2-илметил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 142)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 и очищали путем пре-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества с 88% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 5,06 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,39 (dd, J=5,1 и 7,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,50-8,58 (m, 2H), 8,69 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H). Масса: M+H⁺: 280.

18. 4-[(2,4-Дифторбензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 140)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде белого твердого вещества с 93% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,80 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,03 (dt, J=2,2 и 8,8 Гц, 1H), 7,26(dt, J=2,6 и 10,5 Гц, 1H), 7,45 (dt, J=6,6 и 8,8 Гц, 1H), 7,66 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,85 (t, J=3,7 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=1,5 и 8,1 Гц, 1H), 8,59 (dd, J=1,5 и 7,7 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,12 (t, J=5,5 Гц, 1H), 10,33 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 315.

19. 4-[(2-Хлорбензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 141)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде белого твердого вещества с 90% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,80 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,49 (dd, J=2,2 и 8,1 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,55-8,61 (m, 3H), 9,17 (t, J=5,4 Гц, 1H), 10,33 (d, J=3,3 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 313.

20. 4-[(2-(Трифторметил)бензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 143)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде белого твердого вещества с 93% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,80 (d, J=5,1 Гц, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,60 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,54-8,62(m, 3H), 9,21 (t, J=5,3 Гц, 1H), 10,32 (d, J=3,6 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 347.

21. 4-[(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 144)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 92% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,71 (d, J=5,9 Гц, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,85 (d, J=1,0 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=1,5 и 8,0 Гц, 1H), 8,58 (dd, J=1,5 и 7,7 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (t, J=5,9 Гц, 1H), 10,37 (d, J=4,0 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 323.

22. 4-[(3-Метоксибензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 145)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде бежевого твердого вещества с 81% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 3,72 (s, 3H), 4,77 (d, J=5,9 Гц, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,24 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,86 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=1,4 и 8,4 Гц, 1H), 8,57 (dd, J=1,4 и 7,7 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,17 (t, J=5,9 Гц, 1H), 10,38 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 309.

23. 4-[(4-(Трифторметил)бензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 146)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 88% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,89 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,65-7,70 (m, 3H), 7,87 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=1,5 и 8,1 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,59 (dd, J=1,5 и 7,3 Гц, 1H), 9,29 (t, J=5,7 Гц, 1H), 10,33 (d, J=3,97 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 347.

24. 4-[(2-Фторбензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 148)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 92% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,85 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,14 (dt, J=1,1 и 7,3 Гц, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39 (dt, J=1,4 и 8,1 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,53 (dd, J=1,5 и 8,1 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,59 (dd, J=1,5 и 7,7 Гц, 1H), 9,14 (t, J=5,6 Гц, 1H), 10,34 (d, J=3,5 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 297.

25. 4-[(3-Метилбензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 147)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 92% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 2,28 (s, 3H), 4,77 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,05 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=1,4 и 8,4 Гц, 1H), 8,57 (dd, J=1,4 и 7,3 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,15 (t, J=5,8 Гц, 1H), 10,38 (d, J=3,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 293.

26. трет-Бутил [4-({[8-(аминокарбонил)хиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамат (№ соединения 149)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 95% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 1,46 (s, 9H), 4,74 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,83 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=1,4 и 8,4 Гц, 1H), 8,55-8,58 (m, 2H), 9,11 (t, J=5,5 Гц, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,38 (d, J=4,0 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 394.

27. 4-[(4-гидроксибензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 150)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 93% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,71 (d, J=5,9 Гц, 2H), 6,71 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=1,8 и 8,4 Гц, 1H), 8,56 (dd, J=1,8 и 7,7 Гц, 2H), 8,58 9s, 1H), 9,07 (t, J=5,8 Гц, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,39 (d, J=4,0 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 295.

28. 4-{[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 156)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 96% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,86 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,67-7,69 (m, 3H), 7,86 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,49 (dd, J=1,5 и 8,3 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,59 (dd, J=1,5 и 7,3 Гц, 1H), 9,23 (t, J=5,8 Гц, 1H), 10,32 (d, J=3,6 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 381.

29. 4-{{[3,5-бис(трифторметил)бензил]амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 157)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 83% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,98 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,86 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 8,49 (dd, J=1,5 и 8,4 Гц, 1H), 8,59 (dd, J=1,5 и 7,3 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,26 (t, J=5,8 Гц, 1H), 10,30 (d, J=3,6 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 415.

30. 4-{{(1S)-1-фенилэтил]амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 132)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 80% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 1,61 (d, J=7,3 Гц, 3H), 5,64 (q, J=7,3 Гц, 1H), 7,23 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,32 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,58 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,80 (d, J=7,7 Гц, 1H), 10,35 (d, J=3,3 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 293.

31. 4-{{(1R)-1-фенилэтил]амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 171)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 и очищали путем пре-ВЭЖХ, получая белое твердое вещество в виде ТФА соли.

¹H ЯМР (в MeOD): 1,74 (d, J=7,0 Гц, 3H), 5,90 (q, J=7,0 Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,48 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,83 (t, J=8,1 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=1,1 и 7,7 Гц, 1H), 8,69 (dd, J=1,1 и 8,4 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H). Масса: M+H⁺: 293.

32. 4-[(4-Аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 151)

Указанное в заглавии соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества с 95% выходом путем обработки трет-бутил [4-({[8-(аминокарбонил)хиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбаматом с помощью 2 н. HCl/простого эфира в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали с помощью простого эфира и высушивали. Масса: M+H⁺: 294.

33. трет-Бутил [3-({[8-(аминокарбонил)хиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамат (№ соединения 155)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 98% выходом. Масса: $M+H^+$: 394.

34. 4-[(3-Гидроксибензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 154)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 78% выходом. Масса: $M+H^+$: 295.

35. 4-((4-[(4-фторбензоил)амино]бензил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 152)

4-фторбензоил хлорид (220 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,10 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-[(4-аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамида (30 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (38 мкл, 0,27 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли простой эфир (2 мл). Осадок фильтровали, промывали с помощью простого эфира и DCM, получая указанное в заглавии соединение с 72% выходом. Масса: $M+H^+$: 416.

36. 4-[(3-Аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 153)

Указанное в заглавии соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества с 97% выходом путем обработки трет-бутил [3-({[8-(аминокарбонил)хиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамата с помощью 2 н. HCl/простого эфира в DCM в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали с помощью простого эфира и высушивали. Масса: $M+H^+$: 294.

37. 4-({3-[(4-Фторбензоил)амино]бензил}амино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 159)

4-фторбензоил хлорид (240 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-[(3-аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамида (32 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (40 мкл, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли простой эфир (2 мл). Осадок фильтровали, промывали с помощью простого эфира и DCM, получая указанное в заглавии соединение с 77% выходом. Масса: $M+H^+$: 416.

38. 4-({3-[(Фенилсульфонил)амино]бензил}амино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 161)

Бензолсульфонил хлорид (240 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-[(3-аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамида (32 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (40 мкл, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Указанное в заглавии соединение получали путем пре-ВЭЖХ с 36% выходом. Масса: $M+H^+$: 434.

39. 4-({4-[(Фенилсульфонил)амино]бензил}амино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 160)

Бензолсульфонилхлорид (240 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-[(4-аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамида (32 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (40 мкл, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Указанное в заглавии соединение получали путем пре-ВЭЖХ с 34% выходом. Масса: $M+H^+$: 434.

40. 4-((4-[(Анилинокарбонил)амино]бензил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 163)

Фенил изоцианат (240 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-[(4-аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамида (32 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (40 мкл, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Указанное в заглавии соединение получали путем пре-ВЭЖХ с 27% выходом. Масса: $M+H^+$: 413.

41. 4-({3-[(Анилинокарбонил)амино]бензил}амино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 162)

Фенил изоцианат (240 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-[(3-аминобензил)амино]хиназолин-8-карбоксамида (32 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (40 мкл, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Указанное в заглавии соединение получали путем пре-ВЭЖХ с 34% выходом. Масса: $M+H^+$: 413.

42. 4-{{4-(Аминокарбонил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 167)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 в виде не совсем белого твердого вещества с 89% выходом. Масса: $M+H^+$: 322.

43. 4-[(1-Бензофуран-5-илметил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 169)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 и очищали путем пре-ВЭЖХ в виде не совсем белого твердого вещества с 54% выходом. Масса: $M+H^+$: 319.

44. 4-[(2,3-Дигидро-1-бензофуран-5-илметил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 168)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 и очищали путем пре-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества с 63% выходом. Масса: $M+H^+$: 321.

45. 4-{{3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 183)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 с 79% выходом. Масса: $M+H^+$: 406.

46. 4-[(3-Хлор-4-фторфенил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 126)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 с 59% выходом. Масса: $M+H^+$: 317.

47. 4-[(3-Бромфенил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 16)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 с 94% выходом. Масса: $M+H^+$: 344.

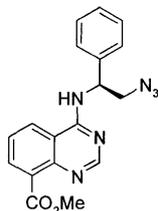
48. 4-[(3-Этинилфенил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 124)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 с 84% выходом. Масса: $M+H^+$: 289.

49. 4-{{4-(Бензоиламино)фенил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 122)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 4 с превЭЖХ очисткой с 44% выходом. Масса: $M+H^+$: 384.

50. Метилловый эфир 4-((S)-2-азидо-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты



4-Хлорхиназолин 8-метилкарбоксилат (0,58 г, 2,60 ммоль) и (S)-2-азидо-1-фенилэтиламин (0,57 г, 2,86 ммоль) объединяли в безводном ТГФ (15 мл) в атмосфере N_2 . Добавляли диизопропилэтиламин (1,01 г, 1,4 мл, 7,80 ммоль) и раствор перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали, разводили водой и экстрагировали три раза с помощью этилацетата. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (0-5% метанол в CH_2Cl_2), получая продукт в виде пенистого твердого вещества (0,77 г, 85%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ част. на млн 3,74 (dd, $J=12,57, 4,91$ Гц, 1H) 3,86 (s, 3H) 3,87-3,91 (m, 1H) 5,70-5,82 (m, 1H) 7,29 (d, $J=7,37$ Гц, 1H) 7,31-7,40 (m, 3H) 7,52 (d, $J=7,22$ Гц, 2H) 7,64 (dd, $J=8,18, 7,39$ Гц, 1H) 7,97 (dd, $J=7,22, 1,22$ Гц, 1H) 8,48 (s, 1H) 8,60 (dd, $J=8,40, 1,17$ Гц, 1H) 8,82 (d, $J=8,30$ Гц, 1H).

51. Амид 4-((S)-2-азидо-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (№ соединения 59)

К раствору метилового эфира 4-((S)-2-азидо-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,5 г, 1,48 ммоль) в изопропанол (0,5 мл) и ТГФ (0,5 мл) добавляли гидроксид аммония (28-30% раствор, 7,5 мл). Реакцию перемешивали в течение 24 ч, затем разводили водой. Образованное твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме (0,28 г, 57%).

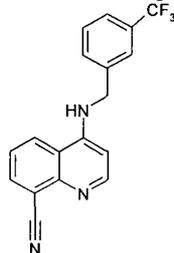
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ част. на млн 3,72-3,81 (m, 1H) 3,91 (dd, $J=12,57, 9,98$ Гц, 1H) 5,73-5,85 (m, 1H) 7,25-7,32 (m, 1H) 7,36 (t, $J=7,47$ Гц, 2H) 7,52 (d, $J=7,27$ Гц, 2H) 7,71 (t, $J=7,86$ Гц, 1H) 7,77-7,88 (m, 1H) 8,60 (dd, $J=7,47, 1,32$ Гц, 1H) 8,58 (s, 1H) 8,66 (dd, $J=8,32, 1,39$ Гц, 1H) 8,95 (d, $J=8,30$ Гц, 1H) 10,26 (br. s., 1H).

52. Амид 4-((S)-2-амино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (№ соединения 65)

Амид 4-((S)-2-азидо-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,28 г, 0,84 ммоль) и палладий на угле (5%, влажный тип, 56 мг) объединяли в этаноле (5 мл) и хлороформе (1 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Раствор фильтровали, промывали метанолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Образец повторно растворяли в ТГФ/метанол и добавляли хлористый водород (4M раствор в диоксане, 1 мл). Образованное твердое вещество собирали путем фильтрации и очищали путем перекристаллизации из метанола/этилацетата (131 мг, 51%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ част. на млн 3,27-3,40 (m, 1H) 3,84-3,98 (m, 1H) 5,99 (br. s., 1H) 7,29-7,36 (m, 1H) 7,39 (t, $J=7,39$ Гц, 2H) 7,60 (d, $J=7,32$ Гц, 2H) 7,88 (s, 1H) 8,16 (br. s., 1H) 8,43 (br. s., 3H) 8,59 (d, $J=0,83$ Гц, 1H) 8,80 (s, 1H) 9,29 (br. s., 1H).

53. 4-{{3-(Трифторметил)бензил}амино}хинолин-8-карбонитрил



К суспензии 4-бромхинолин-8-карбонитрила (100 мг, 0,43 ммоль) в 4 мл изопропанол добавляли 3-(трифторметил)бензиламин (150 мг, 0,85 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (119 мг, 0,85 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 110°C 2 дня. После осуществления обработки, неочищенное вещество очищали путем препаративной превЭЖХ, получая указанное в заглавии соединение в виде TFA соли с 20% выходом.

1H ЯМР (в MeOD): 4,96 (s, 2H), 6,96 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=7,7$ и 8,8 Гц, 1H), 8,39 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J=1,1$ и 7,3 Гц, 1H), 8,75 (dd, $J=1,1$ и 8,8 Гц, 1H). Масса: $M+H^+$: 328.

54. 4-{{3-(Трифторметил)бензил}амино}хинолин-8-карбоксамид (№ соединения 170)

К раствору 4-{{3-(трифторметил)бензил}амино}хинолин-8-карбонитрила (20 мг, 0,05 ммоль) в 2 мл

диоксана добавляли 2 н. LiOH раствор (250 мкл, 0,5 ммоль, 10 экв.). Полученную смесь нагревали при 90°C под воздействием микроволн в течение 20 мин. После осуществления обработки неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества с 34% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,92 (d, J=5,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,48-8,54 (гш, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 10,06 (s, 1H). Масса: M+H⁺: 346.

55. 4-[(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)амино]хинолин-8-карбоксамид (№ соединения 158)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 54 в виде белого твердого вещества с 57% выходом.

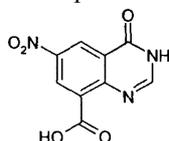
¹H ЯМР (в ДМСО): 4,50 (d, J=5,8 Гц, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,50 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,57 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,50 (d, J=7,7 Гц, 2H). Масса: M+H⁺: 322.

56. 4-[(3-Фторбензил)амино]хинолин-8-карбоксамид

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 54 в виде белого твердого вещества с 29% выходом.

¹H ЯМР (в MeOD): 4,84 (s, 2H), 6,85 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,05 (dt, J=2,1 и 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (dt, J=5,9 и 8,1 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=7,7 и 8,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=1,1 и 7,7 Гц, 1H), 8,64 (dd, J=1,1 и 8,4 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 296.

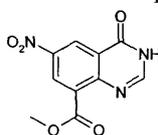
57. 6-Нитро-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновая кислота



К суспензии 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновой кислоты (500 мг, 2,63 ммоль) в 3 мл серной кислоты при 0°C, порциями добавляли дымящую азотную кислоту. Затем полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до кт, реакционную смесь вливали в смесь воды со льдом медленно. Желтый осадок собирали путем фильтрации и промывали водой в виде желательного продукта с 84% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 8,60 (s, 1H), 8,89 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,91 (d, J=2,6 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 236.

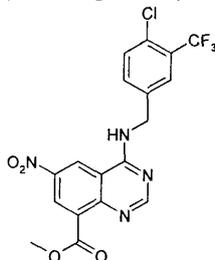
58. Метил 6-нитро-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат



6-нитро-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновую кислоту (500 мг, 2,13 ммоль) обрабатывали раствором серной кислоты ((1,2 экв.) в безводном MeOH (10 мл) при нагревании в колбе с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. к реакционной смеси добавляли 2 н. NaOH раствор для доведения значения pH ~8. После удаления MeOH, метиловый эфир собирали путем фильтрации, и промывали водой и в виде желтого твердого вещества с 84% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 3,91 (s, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,74 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,88 (d, J=2,6 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 250.

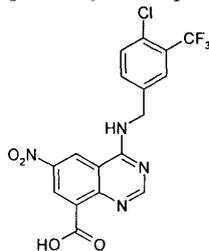
59. Метил 4-{[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]амино}-6-нитрохиназолин-8-карбоксилат



К раствору метил 6-нитро-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилата (250 мг, 1,0 ммоль) в 5 мл безводного DCE, добавляли POCl₃ (110 мкл, 1,2 ммоль, 1,2 экв.), затем добавляли DIPEA (870 мкл, 5,0 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до кт добавляли 4-хлор-3-(трифторметил)бензиламин (230 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После осуществления обработки неочищенное вещество очищали путем флеш-хроматографии, получая указанное в заглавии соединение с 46% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 3,91 (s, 3H), 4,88 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,2 Гц, 1H), 9,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,70 (t, J=5,7 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 441.

60. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-нитрохиназолин-8-карбоновая кислота



Метил 4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-нитрохиназолин-8-карбоксилат (190 мг, 0,43 ммоль) обрабатывали с помощью смеси 650 мкл ТГФ и 650 мкл 2 н. LiOH (1,3 ммоль, 3 экв.) при кт в течение 2 ч. Добавляли воду и значение pH доводили до ~4 с помощью 2 н. HCl. Осадок собирали в виде желательной кислоты путем фильтрации и промывали водой с 97% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,95 (s, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,94 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,02 (d, J=2,2 Гц, 1H), 9,62 (d, J=2,5 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 427.

61. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-нитрохиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 166)

К раствору 4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-нитрохиназолин-8-карбоновой кислоты (40 мг, 0,09 ммоль) в 1 мл безводного ДМСО, добавляли CDI (22 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до кт добавляли NH₄Cl (11 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду. Желтый осадок собирали в виде желательного продукта путем фильтрации, затем промывали водой с 96% выходом.

¹H ЯМР (в ДМСО): 4,90 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,19 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,17 (d, J=2,6 Гц, 1H), 9,53 (d, J=2,6 Гц, 1H), 9,87 (t, J=5,8 Гц, 1H), 10,22 (d, J=3,3 Гц, 1H). Масса: M+H⁺: 426.

62. 6-Амино-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 172)

Цинковый порошок (115 мг, 1,76 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к суспензии 4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-нитрохиназолин-8-карбоксамид (150 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (12 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали путем пре-ВЭЖХ, получая указанное в заглавии соединение в виде желтого твердого вещества с 68% выходом. Масса: M+H⁺: 396.

63. 6-(Ацетиламино)-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 173)

Указанное в заглавии соединение выделяли в виде побочного продукта реакции в соответствии с примером 59 в виде белого твердого вещества с 4% выходом. Масса: M+H⁺: 438.

64. 6-Нитро-4-{{3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 164)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 61 и очищали путем пре-ВЭЖХ в виде ТФА соли с 61% выходом. Масса: M+H⁺: 392.

65. 6-Амино-4-{{3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 165)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 62 и очищали путем пре-ВЭЖХ в виде ТФА соли с 53% выходом. Масса: M+H⁺: 362.

66. 6-(Бензоиламино)-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид

Бензоилхлорид (66 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,03 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору ТФА соли 6-амино-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (15 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (16 мкл, 0,09 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (1 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. При очистке путем пре-ВЭЖХ получали указанное в заглавии соединение с 83% выходом. Масса: M+H⁺: 500.

67. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-((3-фенилпропаноил)амино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 177)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с методом примера 66 с 74% выходом. Масса: M+H⁺: 528.

68. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-(изоникотиноиламино)хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 176)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с методом примера 66 с 77% выходом. Масса: M+H⁺: 501.

69. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-[(изоксазол-5-илкарбонил)амино]хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 179)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с методом примера 67 с 84% выходом. Масса: M+H⁺: 491.

70. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-{{хиноксалин-2-илкарбонил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 181)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с методом примера 66 с 57% выходом. Масса: $M+N^+$: 552.

71. 4-{{(8-(Аминокарбонил)-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-6-ил)амино}карбонил}бензолсульфонил фторид (№ соединения 180)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с методом примера 66 с 77% выходом. Масса: $M+N^+$: 582.

72. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-{{(2-тиенилацетил)амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 182)

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с методом примера 66 с 60% выходом. Масса: $M+N^+$: 520.

73. 4-{{4-Хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}-6-{{(фенилсульфонил)амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 174)

Бензолсульфонил хлорид (70 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,03 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору TFA соли 6-амино-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (16 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (16 мкл, 0,09 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Указанное в заглавии соединение получали путем пре-ВЭЖХ с 28% выходом. Масса: $M+N^+$: 536.

74. 6-{{(Анилинокарбонил)амино}-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 175)

Фенилизоцианат (70 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,03 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору TFA соли 6-амино-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (16 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (16 мкл, 0,09 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Указанное в заглавии соединение получали путем пре-ВЭЖХ с 79% выходом. Масса: $M+N^+$: 515.

75. 6-(Бензиламино)-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (№ соединения 178)

Бензилбромид (140 мкл, 0,5 М в безводном DCM, 0,07 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 6-амино-4-{{4-хлор-3-(трифторметил)бензил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (25 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (62 мг, 0,19 ммоль, 3,0 экв.) в безводном DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Указанное в заглавии соединение получали путем пре-ВЭЖХ с 17% выходом. Масса: $M+N^+$: 486.

76. Амид 4-бензиламино-хиназолин-8-карбоновой кислоты (соединение № 123)

Дополнительно к методу, описанному в примере 5 выше, соединение № 123 также получали в соответствии со следующей процедурой:

Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 1 л загружали 2-аминоизофталевую кислоту (25,0 г, 138,1 ммоль) и формамид (125 мл) и нагревали до 130°C в течение 4 ч. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в смесь воды со льдом и фильтрат собирали, промывали водой и гептанами и высушивали (А). Затем водный раствор концентрировали и вливали в ацетон и собирали дополнительное количество осадка, промывали с помощью ацетона и гептанов и высушивали (В). Оба изомера проводили аналогичным образом через стадию метилирования.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 1 л загружали 4-гидроксихиназолин-8-карбоновую кислоту (А), MeOH (300 мл), и H₂SO₄ (10 мл). Реакцию нагревали до 50°C в течение 2 дней. При охлаждении до комнатной температуры реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO₃ и разводили водой. Метанол удаляли в вакууме и осадок собирали, промывали водой и гептанами, затем высушивали, получая метил 4-гидроксихиназолин-8-карбоксилат (18,3 г, 65%, за 2 стадии, объединяя оба изомера из А и В).

Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 500 мл, оборудованную мешалкой, Virgreux колонкой и входным отверстием для азота, загружали метиловый эфир 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновой кислоты, (4,1 г, 20 ммоль) хлорид бензилтриэтиламония, (9,1 г, 40 ммоль) и N,N-диметиланилин, (2,8 мл, 22 ммоль) и ацетонитрил, (80 мл). Колбу помещали в атмосферу азота и оксихлорид фосфора добавляли по каплям. Реакцию нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в CH₂Cl₂ и этот раствор медленно добавляли в хорошо перемешиваемую колбу с водой при комнатной температуре. Добавление контролировали таким образом, чтобы температура в растворе не превышала 30°C. После завершения добавления, раствор перемешивали интенсивно в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали два раза с помощью CH₂Cl₂ и объединенные органические фракции промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивали над MgSO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая желательный продукт. Полученное количество: 4,0 г, 18 ммоль, 90% выходом. ЖХМС (ESI) 223

(M+H).

Стадия 4.

К раствору вышеописанного хлорного эфира в ТГФ добавляли диизопропилэтиламин при 25°C. Через 5 мин добавляли желательный амин и нагревали до 50°C. После завершения реакции реакцию концентрировали в вакууме насухо. Остаток повторно растворяли в метилхлориде и промывали с помощью водного соляного раствора. Органический слой отделяли и высушивали с помощью сульфата натрия, концентрировали и очищали с помощью системы ISCO Companion.

Стадия 5. Образование карбоксамида осуществляли с помощью одного из следующих методов:

A. NaOMe, ДМФА, Формамид

B. a) LiOH, ТГФ, MeOH, H₂O; b) NATU, NH₃

C. a) LiOH, ТГФ, MeOH, H₂O; b) CDI, NH₄OAc

D. IPA, NH₄OH

A. В сосуд загружали вышеописанный сложный эфир, формамид и ДМФА. Раствор нагревали до 50°C и добавляли раствор метоксида натрия и перемешивали в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, что приводило к осаждению. Осадок собирали путем фильтрации. При необходимости, вещество дополнительно очищали путем ISCO companion или преп-ВЭЖХ.

B.

(a) К раствору вышеописанного сложного эфира в ТГФ:MeOH добавляли раствор LiOH в воде. После завершения раствор доводили до pH 3-5 с помощью 1 н. HCl. Осадок собирали и обрабатывали без дополнительной очистки. Если не образовывалось осадка, то раствор концентрировали в вакууме насухо и обрабатывали на неочищенном.

(b) Предыдущее неочищенное вещество растворяли в ДМФА и диизопропилэтиламине. К раствору добавляли NATU, затем газообразный аммиак барботировали через раствор. После завершения материал очищали путем преп-ВЭЖХ или ISCO companion.

C.

(a) К раствору вышеописанного сложного эфира в ТГФ:MeOH добавляли раствор LiOH в воде. После завершения раствор доводили до pH 3-5 с помощью 1 н. HCl. Осадок собирали и обрабатывали без дополнительной очистки. Если не образовывалось осадка, то раствор концентрировали в вакууме насухо и обрабатывали на неочищенном.

(b) Предыдущее неочищенное вещество растворяли в ДМСО и добавляли карбонилдиимидазол (CDI) и перемешивали при 25°C в течение ночи. Добавляли твердый ацетат аммония и раствор нагревали до 50°C. После завершения, материал очищали путем преп-ВЭЖХ или ISCO companion.

D. Раствор вышеописанного сложного эфира в и NH₄OH перемешивали при 25°C в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме насухо и очищали путем преп-ВЭЖХ или ISCO Companion. ЖХМС (ESI) 279 /

Пример A:

Метилловый эфир 4-хлор-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 1000 мл, оборудованную мешалкой и входным отверстием для азота, загружали анизидин, (25 г, 200 ммоль) и ТГФ, (400 мл). К этому раствору при КТ добавляли 4,0M HCl в диоксане, (100 мл, 400 ммоль). Осадок образовывался почти сразу. Суспензию оставляли на 30 мин и затем фильтровали. Осадок промывали с помощью Et₂O и высушивали в вакууме. В круглодонную колбу объемом 1000 мл, оборудованную мешалкой и входным отверстием для азота, загружали анизидин гидрохлорид, (32 г, 200 ммоль) и AcOH (400 мл). Затем добавляли по каплям бром, (21 мл, 400 ммоль) при температуре окружающей среды и смесь перемешивали в течение ночи. Через 18 ч растворитель частично упаривали при пониженном давлении, осадок фильтровали и промывали с помощью EtOAc, (1000 мл). Свободное основание получали путем суспендирования HCl соли в ТГФ (500 мл) и добавляли водный насыщ. NaHCO₃, (250 мл) и добавляли твердый Na₂CO₃/воду до прекращения образования пузырьков. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, (500 мл) (×2), высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученное количество: 42 г, 150 ммоль, 75% выход.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную мешалкой, Vigreux колонкой и входным отверстием для азота, загружали 2,6-дибром-4-метоксифениламин, (14 г, 50 ммоль) и NMP (80 мл). После этого добавляли цианид меди, (18 г, 200 ммоль) при температуре окружающей среды и реакцию нагревали при 140°C температуре масляной бани. Реакцию оставляли перемешиваться в течение 24 ч. Реакцию охлаждали, разводили с помощью EtOAc (1000 мл) и вливали в 1000 мл 10% раствора этилендиамина. Смесь перемешивали интенсивно в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью обильного EtOAc (плохая растворимость) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл) (×3), объединенные EtOAc экстракты промывали водой (500 мл), высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали при пониженном давлении. Материал пропускали через слой силика-

геля, элюируя с помощью DCM-EtOAc (10% EtOAc). Полученное количество: 5,0 г, 29 ммоль, 58% выход.

Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, оборудованную мешалкой, Vigreux колонкой и входным отверстием для азота, загружали 2-амино-5-метоксиизофталонитрил, (3,5 г, 20 ммоль) и целосолв, (4 мл). К перемешиваемой смеси добавляли КОН, (6,7 г, 120 ммоль) и воду (40 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C температуре масляной бани и оставляли в течение ночи. Материал не полностью переходил в раствор, а через 18 ч нерастворимое вещество фильтровали через фильтровальную бумагу. Фильтрат разводили с помощью воды (50 мл) и промывали с помощью EtOAc (50 мл) ×2. EtOAc промывки отбрасывали. pH водной фазы осторожно снижали до ~pH 5 с помощью 6 М HCl. Образовывался желтый осадок. Его фильтровали и промывали с помощью Et₂O. Полученное количество: 3,8 г, 18 ммоль, 90% выход. Материал использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, оборудованную мешалкой, Vigreux колонкой и входным отверстием для азота, загружали 2-амино-5-метоксиизофталевою кислоту, (3,8 г, 18 ммоль) и формамид, (36 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 140°C в течение ночи. Реакцию вливали в быстро перемешиваемую смесь воды со льдом (100 мл), вызывая образование осадка, и значение pH доводили до прибл. pH 4, используя 1М HCl. Материал собирали путем фильтрации с отсасыванием и промывали с помощью Et₂O. Полученное количество: 2,2 г, 10 ммоль, 56% выходом. Материал использовали как таковой на следующей стадии.

Стадия 5.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную Vigreux колонкой, входным отверстием для азота, и мешалкой, загружали 6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоновую кислоту, (1,1 г, 5,0 ммоль) и MeOH (75 мл). К перемешиваемому раствору при КТ, добавляли по каплям конц. H₂SO₄ (7,5 мл) в MeOH (15 мл). Реакцию нагревали при температуре бани 70°C и оставляли в течение ночи. Реакцию частично концентрировали при пониженном давлении и добавляли EtOAc (250 мл). Добавляли воду (100 мл) и 2М NaOH до достижения pH ~4, и затем подщелачивали с помощью насыщенного NaHCO₃ и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл) (×3), объединенные EtOAc фазы промывали с помощью соляного раствора, высушивали, (Na₂SO₄) и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученное количество: 1,0 г, 4,3 ммоль, 85% выход. Материал использовали как таковой на следующей стадии. Стадия 6. Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии со стадией С в процедуре примера 76.

Пример В. Метилловый эфир 6-бензилокси-4-хлор-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера А.

Пример С. трет-Бутиловый эфир (S)-2,2-диоксо-4-фенил-[1,2,3]оксатиазолидин-3-карбоновой кислоты

К раствору тионилхлорида (3,70 мл, 50,8 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) при -40°C по каплям добавляли раствор (1S)-2-гидрокси-1-фенетилкарбамата (ист. Org. Syn. 2008, 85, 219) (4,79 г, 20,2 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) с помощью делительной воронки. После этого добавляли пиридин (8,20 мл, 101,4 ммоль) по каплям и реакцию нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем реакцию концентрировали до 1/4 объема в вакууме и добавляли 350-400 мл этилацетата. Затем полученную суспензию фильтровали через целит и твердые вещества промывали с помощью дополнительного количества этилацетата. Затем фильтрат концентрировали до вязкого твердого вещества и высушивали в высоком вакууме кратко. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (25 мл) и добавляли RuCl₃·H₂O (420 мг, 1,7 ммоль), затем добавляли перйодат натрия (5,18 г, 24,2 ммоль) и воду (25 мл). Темный раствор перемешивали в течение 4 ч, в течение этого времени его разводили с помощью этилацетата (200 мл) и воды (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата три раза. Объединенные органические компоненты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая остаток, который очищали путем колоночной хроматографии (5% этилацетат/гептан до 75% этилацетат/гептан), получая продукт в виде белого твердого вещества (4,13 г, 68%).

Пример D. (S)-2-Азидо-1-фенилэтиламин

К раствору (2S)-2-[(трет-Бутоксикабонил)амино]-2-фенилэтил метансульфоната (ист. Org. Syn. 2008, 85, 219) (5,0 г, 15,9 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли твердый азид натрия (2,2 г, 33 ммоль). Реакцию нагревали до 65°C в течение 48 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, получая белый осадок. Осадок фильтровали и высушивали в вакууме, получая желательное соединение (3,5 г, 85%). К раствору азида (0,75 г, 2,86 ммоль) в ТГФ (14 мл) добавляли HCl (в виде 4М раствора в диоксане, 7 мл, 28 ммоль). Реакцию перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем растворители удаляли при пониженном давлении, получая амин гидрохлорид, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример E. трет-Бутиловый эфир (S)-4-(3-фтор-фенил)-2,2-диоксо-[1,2,3]оксатиазолидин-3-карбоновой кислоты

Стадия 1.

К раствору 3-фторминдальной кислоты (4,0 г, 23,5 ммоль) в 30,0 мл N,N-диметилформамида (ДМФА) добавляли Cs_2CO_3 (11,49 г, 35,3 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газа. К перемешиваемой суспензии добавляли при комнатной температуре этил йодид (2,28 мл, 28,2 ммоль) по каплям. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем добавляли насыщенный водный хлорид натрия (~50 мл), воду (~50 мл) и этилацетат (~50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали два дополнительных раза с помощью этилацетата. После этого объединенные органические фазы промывали водой и высушивали над сульфатом натрия. При концентрировании в вакууме получали светло-желтое масло, которое высушивали в низком вакууме в течение 2 ч и затем использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2.

2M раствор оксалилхлорида в дихлорметане (17,63 мл, 35,2 ммоль) дополнительно разводили с помощью 20 мл дополнительного дихлорметана и охлаждали до -78°C . После этого добавляли ДМСО (5,0 мл, 70,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C , в течение этого времени раствор сложного эфира со стадии 1 в 50 мл дихлорметана добавляли с помощью делительной воронки. Реакцию поддерживали при -78°C в течение 1 ч, при этом добавляли N,N-диизопропилэтиламин (24,6 мл, 141 ммоль) и баню сухой лед/ацетон удаляли. Реакцию нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч и затем добавляли дихлорметан (100 мл) и воду (100 мл). Смесь экстрагировали три раза с помощью дихлорметана и объединенные органические компоненты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая остаток, который очищали путем колоночной хроматографии (гептан до 30% этилацетат/гептан), получая 4,6 г светло-желтого масла.

Стадия 3.

Глиоксилат со стадии 2 растворяли в 75 мл ТГФ и добавляли (R)-2-метил-2-пропасаульфинамид (3,09 г, 24,8 ммоль), затем добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (21,1 мл, 99,2 ммоль). Реакцию нагревали до 75°C в течение 2 ч и затем при 65°C в течение 12 ч, при этом реакцию охлаждали и добавляли осторожно к быстро перемешиваемому раствору насыщенного водного хлорида натрия (100 мл). Добавляли этилацетат (75 мл) и суспензию перемешивали в течение 10-15 мин и затем фильтровали через слой целита. После этого твердые вещества промывали с помощью дополнительного количества этилацетата и фильтрат был с разделенными фазами. Водную фазу экстрагировали еще два раза с помощью этилацетата и объединенные органические компоненты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Получали желтое масло, которое очищали путем колоночной хроматографии (гептан до 50% этилацетат/гептан). Сульфиниминный продукт получали в виде желтого масла, которое было загрязнено небольшим количеством (<10% согласно ВЭЖХ) разновидностей, которые проявляли идентичный молекулярный ион в ЖХ/МС. Указанное в заглавии соединение представляло собой густое желтое масло; 5,72 г, 81,3% (3 стадии); ЖХМС (ESI) 300 (M+H).

Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 500 мл, содержащую раствор сульфанимина (5,72 г, 19,1 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл), оборудовали делительной воронкой. В воронку загружали комплекс 1M боран-тетрагидрофуран в ТГФ (76,4 мл, 76,4 ммоль) с помощью канюли и раствор добавляли к реакции по каплям при -20°C в течение периода 20-30 мин. Реакцию перемешивали дополнительно в течение 15 мин при -20°C и затем баню заменяли баней водный лед/вода. Льду позволяли расплавиться в течение 16 ч, при этом реакцию повторно охлаждали до 0°C и осторожно закачивали путем медленного добавления насыщенного водного хлорида аммония (10-15 мл). Затем реакцию разводили водой (100 мл) и этилацетатом (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата три раза. Объединенные органические компоненты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая густое масло, которое очищали путем колоночной хроматографии (5% этилацетат/гептан до этилацетат), получая густое масло, которое медленно отвердевало до аморфного твердого вещества в вакууме (3,62 г, 62,9%). ЖХМС (ESI) 260 (M+H)

Стадия 5.

К раствору сульфанимидного реагента (3,62 г, 12,0 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляли при комнатной температуре 4 н. HCl в диоксане (15,0 мл, 60 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 4 ч и затем концентрировали в вакууме, получая не совсем белое твердое вещество (2,3 г, 100%). ЖХМС (ESI) 156 (M+H).

Стадия 6.

HCl аминую соль (2,3 г, 12,0 ммоль) суспендировали в диоксане (40 мл) и добавляли 1 н. NaOH (80 мл) при комнатной температуре. К интенсивно перемешиваемому желтому раствору после этого добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,27 г, 15 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. В это время добавляли воду (150 мл) и этилацетат (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата три раза. Объединенные органические компоненты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая остаток, который очищали путем колоночной хроматографии (5% этилацетат/гептан до 75% этилацетат/гептан), получая продукт в виде белого твердого вещества

(2,30 г, 75% за 2 стадии). $R_f = 0,60$, 50% этилацетат/гептан; ЖХМС (ESI) 256 (M+H).

Стадия 7.

К раствору тионилхлорида (1,64 мл, 22,5 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при -40°C по каплям добавляли раствор трет-бутилового эфира [(S)-1-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбаминовой кислоты (2,30 г, 9,0 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) с помощью делительной воронки. После этого добавляли по каплям пиридин (3,64 мл, 45,0 ммоль) и реакцию нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем реакцию концентрировали до 1/4 объема в вакууме и 350-400 мл этилацетата добавляли. Затем полученную суспензию фильтровали через целит и твердые вещества промывали с помощью дополнительного количества этилацетата. Затем фильтрат концентрировали до вязкого твердого вещества и высушивали в высоком вакууме кратко. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (25 мл) и добавляли $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (219 мг, 0,9 ммоль), затем добавляли перйодат натрия (2,31 г, 10,8 ммоль) и воду (25 мл). Темный раствор перемешивали в течение 4 ч, в течение этого времени его разводили с помощью этилацетата (100 мл) и воды (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата три раза. Объединенные органические компоненты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая остаток, который очищали путем колоночной хроматографии (5% этилацетат/гептан до 75% этил ацетат/гептан), получая продукт в виде белого твердого вещества (2,47 г, 86,4%).

Пример F.

N-Этил-4-нитробензолсульфонамид (ист.: Ragactives, S.L. патент: EP1813618 (2007)). В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли раствор этиламина (0,91 г, 20 ммоль, 1,3 мл, 70% мас./об. в воде, 4,5 экв.) и метанол (5 мл). Реакционный сосуд охлаждали до 0°C . Нозил хлорид (1,0 г, 4,5 ммоль, 1 экв.) добавляли порциями, поддерживая температуру ниже $0-5^{\circ}\text{C}$ и продолжали перемешивать $\times 15$ мин после завершения добавления. После этого добавляли воду (10 мл). Сразу начинал образовываться осадок. Продолжали перемешивать при 0°C $\times 30$ мин. Материал собирали путем фильтрации, промывали водой, и тщательно высушивали в вакууме, получая 827 мг (79% выход). ЖХМС (ESI) 231 (M+H); 229 (M-H).

Пример G. N-((S)-2-Амино-2-фенилэтил)-N-этил-4-нитробензолсульфонамид

Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 100 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли порошкообразный KOH (0,37 г, 6,55 ммоль, 2 экв.) и ацетонитрил (10 мл). После этого добавляли пример F (0,83 г, 3,6 ммоль, 1,1 экв.) и продолжали перемешивать $\times 10$ мин.

Пример С.

(0,98 г, 3,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (16 мл) и добавляли в реакционную колбу. Продолжали перемешивать $\times 4$ ч при 25°C . Реакцию закаливали путем добавления приблизительно равного объема 0,5 н. водного HCl раствора (~ 25 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл) $\times 3$. Объединенные органические компоненты промывали соляным раствором (20 мл), высушивали (например, Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при использовании 0-30% градиента (EtOAc/Гептан), получая 1,1 г (72% выход). ЖХМС (ESI) 448,2 (M-H).

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 100 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли трет-бутиловый эфир {(S)-2-этил-(4-нитробензолсульфонил)амино]-1-фенилэтил}карбаминовой кислоты (1,06 г, 2,4 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (20 мл). Реакционную колбу охлаждали до 0°C и добавляли HCl в диоксане (30 мл, 4M, избыток) при перемешивании. Реакцию перемешивали интенсивно $\times 16$ ч ($0-25^{\circ}\text{C}$). Затем растворитель упаривали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли водн. Na_2CO_3 раствор (30 мл, 1M). Продолжали перемешивать при 25°C $\times 1$ ч. После этого смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл) $\times 3$. Объединенные органические компоненты промывали соляным раствором (20 мл), высушивали (например, Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали, получая 1,05 г. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Примеры А-Г также использовали для синтеза других каркасов и строительных блоков, которые обычно используют для соединений в соответствии с формулой (I).

Таблица 2.

Синтез промежуточных соединений, используемых более чем в одном из следующих примеров:

Промежуточный амид 4-{[2-метокси-1-(3-аминофенил)этиламин]}хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примеров 281, 333 и 712. Его синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления 4-[1-(3-аминофенил)-3-метоксипропиламино]хиназолин-8-карбоксамида путем применения метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилата и 2-метокси-1-(3-нитрофенил)этиламина (схема 4) ЖХМС [338 (M+1)].

Промежуточный амид 4-[(3-пиперидин-1-ил-3-аминофенилпропиламино)]хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примеров 392, 399, 495, 500, 695, 703. Его синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления амида 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (схема 5). ЖХМС [405 (M+1)].

Промежуточный амид 4-[(3-диметиламино-1-ил-3-аминофенилпропиламино)]хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примеров 249, 254, 265, 313, 361, 363, 365, 391, 437, 450, 458 493, 664 Его синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления амида 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (схема 5). ЖХМС [365 (M+1)].

Промежуточный амид 4-[(2-диметиламино-1-ил-(3-аминофенил)этиламино)]хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примеров 219 и 233.

Его синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления амида 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (Схема 5). ЖХМС [341 (M+1)].

Промежуточный амид 4-[((R)-3-пирролидин-1-ил-3-аминофенилпропиламино)]хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примера 700.

Его синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для приготовления амида 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (Схема 5). ЖХМС [365 (M+1)].

Промежуточный амид 4-[(R)-3-пиперидин-1-ил-3-аминофенилпропиламино)]хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примера 704.

Его синтезировали в соответствии с процедурами, описанными для приготовления амида 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (схема 5) ЖХМС [405 (M+1)].

Промежуточный трет-бутиловый эфир [2-(3-аминофенил)-2-(8-карбамоил-хиназолин-4-иламино)-этил]метилкарбаминовой кислоты использовали для приготовления примеров 527, 273, 335, 296, 490, 287, 252, 223 и 215.

Его синтезировали, как описано в процедуре для приготовления амида 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты (схема 5), используя трет-бутиловый эфир [2-амино-2-(3-нитрофенил)этил]метилкарбаминовой кислоты и метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилат.

Промежуточный 4-{[(1R)-1-(3-аминофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксамид использовали для приготовления примеров 261, 266, 331, 440, 472, 498, 567, 606, и 693.

Метил 4-{[(1R)-1-(3-нитрофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксилат.

Суспензию метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилата (7,18 г, 32,25 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) обрабатывали с помощью N,N-диизопропилэтиламина (21,69 г, 167,81 ммоль, 5 экв), затем добавляли (1R)-1-(3-нитрофенил)этанамин гидрохлорид (6,80 г, 33,56 ммоль). Суспензию нагревали до 45°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к воде (1000 мл) для осаждения не совсем белого твердого вещества. Твердое вещество фильтровали, получая 8,52 г (24,18 ммоль, 75%). ЖХМС: (M+1) 353.

4-{[(1R)-1-(3-нитрофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксамид

Суспензию метил 4-{[(1R)-1-(3-нитрофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксилата (7,26 г, 20,60 ммоль) в 7 н. аммиаке/метаноле (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 24 ч в запечатанном сосуде под давлением. Прозрачный желтый раствор концентрировали для осуществления осаждения твердого вещества, которое обрабатывали с помощью диэтилового эфира (100 мл) для улучшения осаждения. Материал хранили при 3°C в течение 2 ч и фильтровали, получая не совсем белое твердое вещество. Твердое вещество высушивали в вакууме при 35°C в течение 4 ч, получая указанное в заглавии соединение (5,70 г, 82%).

4-{[(1R)-1-(3-аминофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксамид.

Суспензию 4-{[(1R)-1-(3-нитрофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксамид (1,50 г, 4,45 ммоль) в метаноле (125 мл) встряхивали в течение 3 ч в сосуде Парра под давлением водорода 35 фунтов на кв. дюйм в присутствии 30 мас.% палладия на угле (600 мг). Материал фильтровали через целит, концентрировали, получая указанное в заглавии соединение с 93% выходом.

Промежуточный амид 4-[1-(3-аминофенил)этиламино]-6-хлорхиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примеров 570, 701. К раствору метил 4,6-дихлорхиназолин-8-карбоксилата (574 мг; 2,23 ммоль; 1,00 экв.) в ацетонитриле (5 мл), содержащем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,80 мл; 4,47 ммоль; 2,00 экв.), добавляли трет-бутил [3-(1-аминоэтил)фенил]карбамат (543 мг; 2,30 ммоль; 1,03 экв.), реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Концентрировали, получая метиловый эфир 4-[1-(3-трет-бутоксикарбониламинофенил)-этиламино]-6-хлорхиназолин-8-карбоновой кислоты. К этому неочищенному веществу добавляли метанольный аммиак (3,19 мл; 7,00 М; 22,33 ммоль; 10,00 экв.) и перемешивали при КТ в течение 48 ч. Растворитель удаляли и остаток, трет-бутиловый эфир {3-[1-(8-карбамоил-6-хлорхиназолин-4-иламино)-этил]фенил}карбаминовой кислоты обрабатывали с помощью 4,0М хлористого водорода в диоксане (5,58 мл; 4,00 М; 22,33 ммоль; 10,00 экв.) и метанола (6,45 мл). Перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ, собирая указанный в заглавии продукт (130 мг) с 14% суммарным выходом. МС(M+1) 342.

Промежуточный амид 4-(3-аминобензиламино)-6-гидроксиметилхиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примеров 564, 590, 626 и 638.

К раствору трет-бутил [3-({[8-(аминокарбонил)-6-(1,2-дигидроксиэтил)хиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамата (240 мг; 0,53 ммоль; 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл) и воде (2,00 мл) добавляли NaIO_4 (170 мг; 0,79 ммоль; 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, фильтровали, получая трет-бутил [3-({[8-(аминокарбонил)-6-формилхиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамат в виде твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей реакции. К раствору трет-бутил [3-({[8-(аминокарбонил)-6-формилхиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамата (90,00 мг; 0,21 ммоль; 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл) добавляли натрий, борогидрид натрия (4,04 мг; 0,11 ммоль; 0,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После осуществления обработки продукт очищали путем ВЭЖХ, получая трет-бутил [3-({[8-(аминокарбонил)-6-(гидроксиметил)хиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамат (60 мг, 66%) МС (M+1) 424.

К раствору трет-бутил [3-({[8-(аминокарбонил)-6-(гидроксиметил)хиназолин-4-ил]амино}метил)фенил]карбамата (20 мг; 0,05 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли 4,0М хлористый водород в диоксане (1 мл; 4,00 М; 4,00 ммоль; 84,69 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч.

Концентрировали, получая указанный в заглавии продукт. МС (M+1) 324.

Примеры соединений

Пример 94. Амид 4-(3-[(2-хлорпиридин-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли метиловый эфир 4-хлорхиназолин-8-карбоновой кислоты (0,46 г, 2,08 ммоль, 1 экв.) и безводный ТГФ (15 мл). После этого добавляли диизопропилэтиламин (0,81 г, 1,09 мл, 6,25 ммоль, 3 экв.), затем добавляли N-(3-(аминометил)фенил)-2-хлоризоникотинамид (0,6 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь нагревали в запечатанном сосуде при 50°C в течение ночи при перемешивании. Растворитель упаривали в вакууме и полученный остаток повторно растворяли в EtOAc (50 мл). Смесь промывали с помощью насыщенного водного NaHCO_3 раствора (30 мл), солевого раствора (30 мл) и высушивали (например, Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при помощи 0-100% градиента (EtOAc/DCM), получая 595 мг (64% выход) желательного соединения. ЖХМС (ESI) 448 (M+H).

Стадия 2.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при к.т. добавляли метиловый эфир 4-{3-[(2-хлорпиридин-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,6 г, 1,34 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (6 мл) и 2-пропанол (6 мл). После этого добавляли приблизительно равный объем (то есть; 6 мл) концентрированного водного раствора гидроксида аммония (28-30% раств.) и продолжали перемешивать в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл) и сразу начал образовываться белый осадок. Осадок собирали и тщательно высушивали в вакууме и получали 314 мг (55% выход). Материал использовали на следующей синтетической стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ESI) 433 (M+H).

Пример 97. Амид 6-бензилокси-4-(4-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

К раствору 6-бензилокси-4-(4-трифторметилбензиламино)-иназолин-8-карбонитрила (380 мг, 1 экв) в ДМСО (20 мл) добавляли 10 мас.% водный K_2CO_3 (6,68 мл, 5 экв), затем добавляли 33% H_2O_2 (790 мкл, 8 экв.) при комнатной температуре. Полученную светлую суспензию перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и, затем разводили водой (~20-40 мл). Образовался белый осадок, который собирали путем фильтрации (партия А). Затем фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 25 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали, получая масло, и пропускали через (50 до 90% этилацетат/гептан), получая не совсем белое твердое вещество (партия В). После этого две партии карбоксамидного продукта (А + В, каждый ~90% чистоты с помощью ВЭЖХ) объединяли в сосуде объемом 20 мл и растирали в порошок с минимальным количеством дихлорметана, затем добавляли простой эфир. При растирании в порошок получали белое твердое вещество (342,6 мг, 86%) ЖХМС (ESI) 453 (M+H).

Пример 101. Амид 6-гидрокси-4-(4-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

К раствору амида 6-бензилокси-4-(4-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (973 мг, 2,2 ммоль) в этаноле (170 мл) добавляли 5% Pd/C (10 моль%) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода путем закрывания колбы с водородным баллоном. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакция завершилась, о чем свидетельствовала ТСХ. После этого суспензию фильтровали через слой целита и твердые вещества промывали с помощью метанола (~750 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая фенол в виде светло-желтого твердого вещества (701 мг, 90%), которое было чистым, на что указывали ^1H ЯМР и ВЭЖХ анализы. ЖХМС (ESI)

363 (M+H).

Пример 103. Амид 6-(2-морфолин-4-ил-этокси)-4-(4-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

К раствору амида 6-гидрокси-4-(4-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (85 мг, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) добавляли карбонат цезия (229 мг, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали интенсивно в течение 10-15 мин и добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолингидрохлорид (48 мг, 0,26 ммоль), затем добавляли йодид тетрабутиламмония (10 ммоль%). Реакцию нагревали до 55°C в течение 16 ч и затем охлаждали до комнатной температуры и разводили водой (15 мл) и этилацетат (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Затем объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая остаток, который очищали путем колоночной хроматографии (дихлорметан до 90% дихлорметан/9% метанол/1% гидроксид аммония), получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества (83,5 мг, 75%). ЖХМС (ESI) 476 (M+H).

Пример 184. Амид 6-метокси-4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

В скнтилляционный сосуд, оборудованный мешалкой, загружали трет-бутиловый эфир [2-(8-карбамоил-6-метоксихиназолин-4-иламино)-2-фенилэтил]метилкарбаминовой кислоты (150 мг, 0,33 ммоль) и ТГФ (5 мл). Затем 4 М HCl в диоксане (5 мл) добавляли при КТ и смесь перемешивали в течение ночи. Через 18 ч образовывался белый осадок и ЖХМС указывала на израсходование ИВ. Смесь разводили с помощью Et₂O (30 мл) и осадок фильтровали через фильтровальную бумагу и промывали с помощью Et₂O, (30 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме. Полученное количество: 114 мг, 0,32 ммоль, 100% выход. ЖХМС (ESI) 352 (M+H).

Пример 189. Амид 4-{1-[3-(3,4-дифторбензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [477 (M+1)].

Пример 196. Амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [520,8 (M+2)].

Пример 201. Амид 4-(2-диметиламино-1-{3-[(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

В специфицированный микроволновой сосуд объемом 10 мл с магнитной мешалкой при к.т. добавляли амид 4-(1-{3-[(2-хлорпиридин-4-карбонил)амино]фенил}-2-диметиламиноэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,045 г, 0,092 ммоль, 1 экв.), t-BuOH (2 мл), ДМСО (1 мл) и пирролидин (0,076 мл, 0,92 ммоль, 10 экв.). Сосуд закрывали крышкой и нагревали в микроволновых условиях (50 Вт, 20 мин. уклон, 110°C, STND, время удерживания 1 ч), затем добавляли дополнительно другую аликвоту пирролидина (0,1 мл), затем облучали микроволнами (70 Вт, 20 мин, уклон, 140°C, STND, время удерживания 1 ч). Реакцию разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические компоненты промывали соляным раствором, высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая желательное соединение в виде белого твердого вещества (17,3 мг, 36% выход) ЖХМС (ESI) 525 (M+H).

Пример 207. Амид 4-(1-{3-[(2-хлорпиридин-4-карбонил)амино]фенил}-2-диметиламиноэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли 2-хлор-N-{3-[2-диметиламино-1-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)этил]фенил}изоникотинамид (0,6 г, 1,3 ммоль, 1 экв.) и безводный ТГФ (5 мл) и безводный MeOH (5 мл). После этого добавляли гидрат гидразина (0,67 г, 0,65 мл, 13 ммоль, 10 экв.) и продолжали перемешивать × 16 ч. Полученное твердое вещество удаляли путем фильтрации и промывали метанолом (50 мл).

Фильтрат концентрировали в вакууме, получая желательный продукт: 0,49 г.

ЖХМС (ESI) 319 (M+H); 317 (M-H).

Стадия 2.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли метиловый эфир 4-хлорхиназолин-8-карбоновой кислоты (0,25 г, 1,14 ммоль) и безводный ТГФ (15 мл). После этого добавляли DIEA (0,6 мл, 3,4 ммоль), затем N-[3-(1-амино-2-диметиламиноэтил)фенил]-2-хлоризоникотинамид (0,4 г, 1,25 ммоль). Полученную смесь нагревали в запечатанном сосуде при 50-55°C × 16 ч при перемешивании. Растворитель упаривали в вакууме и полученный остаток повторно растворяли в EtOAc (50 мл). Смесь промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ раствора (30 мл), воды (30 мл), солевого раствора (30 мл) и высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при помощи 0-100%

градиента (EtOAc/DCM), получая 0,2482 г (39% выход).

Стадия 3.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли метиловый эфир 4-(1-{3-[(2-хлорпиридин-4-карбонил)амино]фенил}-2-диметиламиноэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,495 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (5 мл) и iPrOH (5 мл). После этого добавляли приблизительно равный объем концентрированного водного NH₄OH раствора (28-30% раств.) и продолжали перемешивать в течение ночи. Реакционную смесь нагревали при 50°C × 4 ч для завершения реакции. H₂O (25 мл) добавляли к реакционной смеси и сразу начинал образовываться осадок. Осадок собирали и отбрасывали, и водный слой упаривали в атмосфере азота, получая желательный продукт, 0,23 г (96% выход).

Пример 208. Амид 4-{1-[3-(бензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [441 (M+1)].

Пример 209. Амид 4-{1-[3-(2,6-дифторбензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [477 (M+1)].

Пример 212. Амид 4-(1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [489 (M+1)].

Пример 215. Амид 4-{1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [471 (M+1)].

Пример 219. Амид 4-{2-диметиламино-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [485 (M+1)].

Пример 223. Амид 4-{1-[3-(4-трифторметоксибензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [525 (M+1)].

Пример 228. Амид 4-{1-[3-(2-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [489 (M+1)].

Пример 233. Амид 4-{2-диметиламино-1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [503 (M+1)].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): 2,9311 (s, 6H), 3,8506 (m, 2H), 3,9330 (s, 3H), 6,1292 (m, 1H), 7,3116 (m, 2H), 7,3336 (m, 2H), 7,6345 (m, 1H), 7,8116 (m, 3H), 8,0250 (m, 2H), 8,6414 (m, 2H), 8,7018 (s, 1H), 9,5691 (s, 1H), 10,2359 (s, 1H).

Пример 238. Амид 4-(3-аллилметиламино-1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [574 (M+1)].

Пример 240. Амид 4-(1-(3-[(бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 456.

Пример 244. Амид 4-[3-(2,4-дифторбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667, 42 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,26 мин (метод С), ЖХМС: 434 (M+H).

Пример 246. Амид 4-(1-[3-(3-фтор-4-метилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 444.

Пример 247. Амид 4-(1-[3-(4-фтор-3-гидроксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 446.

Пример 249. Амид 4-(3-диметиламино-1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)фенил]пропил-амино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [505 (M+1)].

Пример 250. Амид 4-[3-(2,4-дихлорбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 53 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,45 мин (метод С), ЖХМС: 467 (M+H).

Пример 252. Амид 4-(1-[3-(4-трифторметилбензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [509 (M+1)].

Пример 254. Амид 4-(3-диметиламино-1-[3-(4-трифторметилбензоиламино)фенил]пропил-амино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [537 (M+1)].

Пример 255. Амид 4-(3-метокси-1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [491,9 (M+1)].

Пример 261. Амид 4-{(R)-1-[3-(3,4-диметилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 440.

Пример 262. Амид 6-бензилокси-4-[1-(3-хлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

В сцинтилляционный сосуд, оборудованный мешалкой, загружали трет-бутиловый эфир [2-(6-бензилокси-8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-2-(3-хлорфенил)этил]метилкарбаминовой кислоты (20 мг, 0,035 ммоль) и ТГФ, (3 мл). Затем 4 М HCl в диоксане (3 мл) добавляли при КТ и смесь перемешивали в течение ночи. Через 18 ч образовывался белый осадок и ЖХМС указывала на израсходование ИВ. Смесь разводили с помощью Et₂O (30 мл) и осадок фильтровали через фильтровальную бумагу и промывали с помощью Et₂O (30 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме. Полученное количество: 15 мг, 0,034 ммоль, 97% выход. ЖХМС (ESI) 462 (M+H).

Пример 265. Амид 4-(3-диметиламино-1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [548 (M+1)].

Пример 266. Амид 4-((R)-1-(3-[(6-цианопиридин-3-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 438.

Пример 272. Амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 491.

Пример 273. трет-Бутил (2-[8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-2-[3-(бензоиламино)фенил]этил)метилкарбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [541 (M+1)].

Пример 274. Амид 4-[2-диметиламино-1-(3-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Раствор 2-бром-1-(3-метоксифенил)этанона (2,0 г, 8,77 ммоль) в CHCl₃ (10,0 мл) охлаждали до 0°C. К этому раствору DIPEA (3,05 мл, 17,54 ммоль) медленно добавляли диметиламин (6,57 мл 2М раствор в ТГФ, 13,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0-25°C в течение 1 ч. Реакцию разводили с помощью DCM (20,0 мл) и промывали водой (5,0 мл) и соевым раствором (5,0 мл) и высушивали над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали и концентрировали, получая промежуточный (1,0 г, 59%). Стадия 2.

К раствору 2-диметиламино-1-(3-метоксифенил)этанона (1,0 г, 5,64 ммоль) в пиридине (10,0 мл) добавляли NH₂OH.HCl (1,9 г, 28,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (×3), высушивали (Na₂SO₄) и раство-

ритель упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, (0,75 г, 64%). Материал использовали как таковой на следующей стадии.

Стадия 3.

К раствору 2-диметиламино-1-(3-метоксифенил)этанон оксима (0,75 г, 3,6 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) добавляли ЛАН (4,5 мл 2,0 М ТГФ раствор, 9,01 ммоль) при 0°C. После завершения добавления реакцию нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакцию осторожно закачивали водой (5,0 мл), затем добавляли 2 н. NaOH (10,0 мл). Дополнительно добавляли 20 мл ТГФ и органический слой отделяли из белого твердого вещества и концентрировали. Неочищенный растворяли в EtOAc (50,0 мл) и экстрагировали с помощью 1 н. HCl (2 × 20 мл) и водный слой подщелачивали с помощью 2 н. NaOH и экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10%) и высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали, получая аминовый продукт (0,44 г, 63% выход).

Стадия 4.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 76. ЖХМС (ESI) 366 (M+H);

Пример 275. Амид 4-(3-метокси-1-[3-(2,6-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [492 (M+1)].

Пример 277. Амид 4-[2-диметиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]-6-этоксихиназолин-8-карбоновой кислоты

В сосуд Wheaton, оборудованный мешалкой, загружали амид 4-[2-диметиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]-6-гидроксихиназолин-8-карбоновой кислоты, (37 мг, 0,1 ммоль) Cs₂CO₃, (100 мг, 0,3 ммоль) и безводный ДМФА, (1 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Затем ее охлаждали до кт и этилбромид (11 мг, 0,1 ммоль) добавляли в раствор в ДМФА (0,5 мл). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Через 18 ч ЖХМС указывала на израсходование ИВ. Смесь разводили с помощью EtOAc, (30 мл) и добавляли к воде, (30 мл). Фазы разделяли и водные компоненты экстрагировали с помощью EtOAc, (30 мл) (× 2). EtOAc фазу промывали с помощью насыщ. LiCl (30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали при пониженном давлении. Материал очищали путем хроматографии, используя 4 г силикагелевый картридж, элюируя с помощью DCM-[DCM-MeOH-NH₄OH (9:1:0,1)], градиент от 0 до 100% коктейля. Полученное количество: 6 мг, 0,015 ммоль, 15% выход. ЖХМС (ESI) 398 (M+H).

Пример 279. Амид 4-((S)-2-этиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота и оборудованную Vigreux колонкой добавляли метиловый эфир 4-хлорхиназолин-8-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,25 ммоль, 1 экв.) и безводный ТГФ (40 мл). После этого добавляли DIEA (0,87 г, 1,17 мл, 6,7 ммоль, 3 экв.), затем добавляли пример G (0,86 г, 2,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь нагревали при 70-75°C × 16 ч при перемешивании. Растворитель упаривали в вакууме и полученный остаток повторно растворяли в EtOAc (50 мл). Смесь промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ раствора (30 мл), воды (30 мл), соляного раствора (30 мл) и высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash), используя 0-45% градиент (EtOAc/DCM), получая 0,6872 г (51% выход). ЖХМС (ESI) 536 (M+H).

Стадия 2.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли метиловый эфир 4-((S)-2-[этил-(4-нитробензолсульфонил)амино]-1-фенилэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,69 г, 1,29 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (10 мл) и 2-пропанол (10 мл). После этого добавляли приблизительно равный объем (то есть; 10 мл) концентрированного водного раствора гидроксида аммония (28-30% раств.) и продолжали перемешивать в течение выходных (× 96 ч). Реакционную смесь вливали в лабораторный стакан, содержащий воду (30 мл) и сразу начинал образовываться осадок. Осадок собирали и тщательно высушивали в вакууме. Материал нуждался в дополнительной очистке путем препаративной ВЭЖХ, при этом получали продукт в виде белого твердого вещества (0,4573 г 68% выход). ЖХМС (ESI) 521 (M+H).

Стадия 3.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли амид 4-((S)-2-[этил-(4-нитробензолсульфонил)амино]-1-фенилэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,45 г, 0,86 ммоль, 1 экв.) и безводный ацетонитрил (25 мл). Добавляли карбонат цезия (0,84 г, 2,6 ммоль, 3 экв.), затем добавляли тиофенол (0,14 г, 1,3 ммоль, 0,13 мл, 1,5 экв.). Продолжали перемешивать при 25°C × 16 ч. Реакционную смесь разводили с помощью насыщенного водного NH₄Cl раствор (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл) × 3. Объединенные органические компоненты промывали соляным раствором (20 мл), высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при помощи 0-100% градиента (10% MeOH в EtOAc/EtOAc), получая 58,3 мг (21% выход). ЖХМС (ESI) 336,2 (M+H).

Пример 280. Амид 4-{1-[3-(4-бром-3-фторбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 509.

Пример 281. Амид 4-{1-[3-(бензоиламино)фенил]-2-метоксиэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [442 (M+1)].

Пример 284. Амид 4-(3-амино-1-фенилпропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Бензиловый эфир [(R)-3-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-3-фенилпропил]карбаминовой кислоты (20 мг, 0,04 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и обрабатывали с помощью 5% Pd/C в 1 атмосфере H₂. После завершения реакцию фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью EtOH. Неочищенный материал очищали с помощью силикагеля (10% MeOH/CH₂Cl₂), получая желательное соединение (7 мг, 50%). ЖХМС (ESI) 322 (M+H).

Пример 286. Амид 4-{3-метокси-1-[3-(4-трифторметилбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [524 (M+1)].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): 2,1875 (m, 1H), 2,3432 (m, 1H), 3,2379 (s, 3H), 3,3835 (m, 1H), 3,4522 (m, 1H), 5,7250 (m, 1H), 7,0524 (m, 2H), 7,2017 (m, 1H), 7,3317 (m, 1H), 7,6285 (m, 1H), 7,9371 (m, 6H), 8,0791 (m, 1H), 8,5544 (m, 1H), 8,6647 (s, 1H), 8,7936 (s, 1H), 10,5015 (s, 1H).

Пример 287. трет-Бутил {2-[8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-2-[3-(2-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]этил}метилкарбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [589 (M+1)].

Пример 291. Амид 4-(1-{3-[(6-трифторметилпиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425 МС (M+1) 481.

Пример 292. Амид 4-(1-(3-[(6-метоксипиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 443.

Пример 294. Амид 4-{1-[3-(4-циано-3-фторбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 454.

Пример 296. трет-Бутил (2-[8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-2-[3-(3,4-дифторбензоиламино)фенил]этил)метилкарбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [577 (M+1)].

Пример 299. Амид 4-{1-[3-(4-хлор-3-фторбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 464.

Пример 300. Амид 4-(3-метокси-1-[3-(2,3-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [492 (M+1)].

Пример 301. Амид 4-(1-{3-[(6-хлорпиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 447.

Пример 305. Амид 6-гидрокси-4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную мешалкой, отсасывали и продували азотом. В эту колбу добавляли Pd/C (5%), (6 мг) и EtOH, (30 мл). Затем добавляли амид 6-бензилокси-4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, (64 мг, 0,15 ммоль) в виде твердого вещества. Раствор отсасывали и продували три раза с помощью азота и затем отсасывали и продували три раза с помощью водорода. Смесь оставляли перемешиваться в течение выходных. Ее отсасывали/продували три раза с помощью азота и смесь фильтровали через слой целита, элюируя с помощью 10% MeOH в DCM, и растворитель упаривали при пониженном давлении.

Полученное количество: 20 мг, 0,06 ммоль, 40% выходом. ЖХМС (ESI) 338 (M+H).

Пример 308. Амид 4-(1-(3-[(5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 470.

Пример 309. Амид 4-1-[3-[(6-метилпиридин-3-карбонил)амино]фенил]этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 427.

Пример 313. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(2,3-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [505 (M+1)].

Пример 314. Амид 4-(1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [531,0 (M+1)].

Пример 319. Амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-3-метоксипропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [535 (M+1)].

Пример 321. Амид 4-[3-(4-хлор-3-фторбензоиламино)бензоиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. (M+1) 450.

Пример 322. Амид 4-{3-метокси-1-[3-(2,5-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [492 (M+1)].

Пример 323. Амид 4-{1-[3-(3-фторбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 430.

Пример 325. Амид 4-[1-(3-хлорфенил)-2-диметиламиноэтиламино]-6-гидроксихиназолин-8-карбоновой кислоты

В сцинтилляционном сосуде объемом 20 мл амид 6-бензилокси-4-[1-(3-хлорфенил)-2-диметиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты ресуспендировали в 5 мл водного H₂O раствора и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию концентрировали и растворяли в метаноле и неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая продукт (7,0 мг, 13% выход). ЖХМС (ESI) 386 (M+H).

Пример 330. Амид 4-(3-аллилметиламино-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [525 (M+1)].

Пример 332. Амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-3-азетидин-1-ил-пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [559,1 (M), 561,0 (M+2H)].

Пример 333. Амид 4-{2-метокси-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [450 (M+1)].

Пример 334. Амид 4-(1-(3-[(2,3-дигидробензо[1.4]диоксин-6-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 470.

Пример 335. трет-Бутил (2-[8-карбамоилхиназолин-4-иламино]-2-[3-(2,6-дифторбензоиламино)фенил]этил)метилкарбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [577 (M+1)].

Пример 336. Амид 4-[2-диметиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]-6-гидроксихиназолин-8-карбоновой кислоты

Круглодонную колбу объемом 500 мл, оборудованную мешалкой, отсасывали и продували азотом. В эту колбу добавляли Pd/C (5%), (50 мг) и безводный EtOH (200 мл). Затем добавляли амид 6-бензилокси-4-[2-диметиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, (919 мг, ммоль) в виде твердого вещества. Раствор отсасывали и продували три раза с помощью азота и затем добавляли формиат аммония (1,3 г, 20 ммоль). После этого смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 45 мин. Колбу отсасывали/продували три раза с помощью азота и смесь фильтровали через слой целита, элюируя с помощью 10% MeOH в DCM. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Материал очищали путем хроматографии, используя 40 г силикагелевый картридж, элюируя с помощью DCM-[DCM-MeOH-NH₄OH (9:1:0,1)], градиент от 0 до 100% коктейля. Полученное количество: 683 мг, 1,85 ммоль, 93% выходом. ЖХМС (ESI) 370 (M+H).

Пример 338. Амид 4-(3-гидрокси-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [472,1 (M+1)].

Пример 339. Амид 4-[3-(2-фтор-5-трифторметилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667, 53 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,55 мин (метод C), ЖХМС: 484 (M+H).

Пример 348. 4-{3-[(5-Морфолин-4-ил-пиридин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоксамид

Стадия 1.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли метил 5-Бром-никотинат (0,5 г, 2,3 ммоль, 1 экв.), морфолин (0,3 г, 0,3 мл, 3,5 ммоль, 1,5 экв.) и толуол (5 мл), карбонат цезия (2,26 г, 6,9 ммоль, 3 экв.). После этого добавляли ацетат палладия (II) (0,052 г, 0,23 ммоль, 0,1 экв.), и BINAP (0,29 г, 0,46 ммоль, 0,2 экв.) и реакционный сосуд нагревали при перемешивании при 80°C × 16 ч. Реакцию разводили с помощью EtOAc (30 мл) и фильтровали через слой целита®. Слой целита® промывали тщательно с помощью EtOAc и элюент высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при использовании 0-50% градиента (EtOAc/DCM), получая 422 мг (81% выход).

Стадия 2.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли метил 5-морфолин-4-ил-никотинат (0,42 г, 1,89 ммоль, 1 экв.) и метанол (10 мл). После этого добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,94 мл, 10 М, 9,45 ммоль, 5 экв.) и реакционный сосуд нагревали при перемешивании при 65°C × 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в минимальном объеме H₂O (2-3 мл). Смесь подкисляли с помощью ледяной уксусной кислоты (AcOH) до pH 3. Полученный осадок собирали и тщательно высушивали в вакууме, получая 244 мг (62% выход). Стадия 3. В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли трет-бутиловый эфир (3-аминобензил)карбаминовой кислоты (0,23 г, 1,05 ммоль, 1 экв.) и безводный ДМФА (10 мл). Добавляли 5-морфолин-4-ил-никотиновую кислоту (0,24 г, 1,15 ммоль, 1,1 экв.), затем добавляли диизопропилэтиламин (0,68 г, 0,91 мл, 5,2 ммоль, 5 экв.) и NATU (0,48 г, 1,26 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 25°C. Реакционную после этого смесь ресуспендировали в EtOAc (50 мл) и промывали с помощью H₂O (20 мл), насыщенного водн. LiCl раствора (20 мл), солевого раствора (20 мл), высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при помощи 0-100% градиента (EtOAc/Гептан), получая 250 мг (57% выход).

Стадия 4.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли трет-бутиловый эфир {3-[(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-карбонил)амино]бензил}карбаминовой кислоты (0,25 г, 0,61 ммоль, 1 экв.) и безводный DCM (3 мл). Реакционный сосуд охлаждали до 0°C и HCl в 1,4-диоксане (0,75 мл, 4М, 3 ммоль, 5 экв.) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании. Продолжали перемешивать × 16 ч и предоставляли возможность уравновеситься до 25°C. Реакционный материал переносили в круглодонную колбу объемом 100 мл и растворитель упаривали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в MeOH (5 мл), растворитель упаривали и остаток тщательно высушивали в вакууме, получая 214 мг. Материал использовали на следующей синтетической стадии без очистки.

Стадия 5.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли метиловый эфир 4-хлорхиназолин-8-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,61 ммоль, 1 экв.) и безводный ТГФ (10 мл). После этого добавляли диизопропилэтиламин (0,24 г, 0,32 мл, 1,8 ммоль, 3 экв.), затем добавляли амин (0,21 г, 0,67 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь нагревали в запечатанном сосуде при 50°C × 16 ч при перемешивании. Растворитель упаривали в вакууме и полученный остаток повторно растворяли в EtOAc (30

мл). Смесь промывали с помощью насыщенного водного NaHCO_3 раствора (20 мл), H_2O (20 мл), солевого раствора (20 мл) и высушивали (например, Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) с использованием 0-85% градиента (EtOAc/DCM), получая 116 мг. ЖХМС (ESI) 499,2 (M+H).

Стадия 6.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли метиловый эфир 4-{3-[(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,24 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (2 мл) и 2-пропанол (2 мл). После этого добавляли приблизительно равный объем (то есть; 2 мл) концентрированного водного раствора гидроксида аммония (28-30% раств.) и продолжали перемешивать в течение выходных ($\times 96$ ч). К реакционной смеси добавляли воду (15 мл) и сразу начал образовываться осадок. Осадок собирали и тщательно высушивали в вакууме. Материал необходимо дополнительно очищать путем препаративной ВЭЖХ. Выделенный материал повторно растворяли в ТГФ (1 мл), $i\text{PrOH}$ (1 мл), и ДМСО (1 мл), к нему добавляли концентрированный водный раствор гидроксида аммония (28-30%) (1 мл) и нагревали при $50^\circ\text{C} \times 36$ ч. H_2O (10 мл) добавляли к реакционной смеси и полученный белый осадок собирали и тщательно высушивали в вакууме, получая 50,2 мг (45% выход). ЖХМС (ESI) 484,2 (M+H).

Пример 353. Амид 4-(3-метокси-1-[3-(3,4-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [492 (M+1)]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 2,1875 (m, 1H), 2,3432 (m, 1H), 3,2379 (s, 3H), 3,3835 (m, 1H), 3,4522 (m, 1H), 5,7107 (m, 1H), 7,0524 (m, 2H), 7,2017 (m, 1H), 7,3317 (m, 1H), 7,6285 (m, 1H), 7,9371 (m, 6H), 8,0791 (m, 1H), 8,5544 (m, 1H), 8,6647 (s, 1H), 8,7836 (s, 1H), 10,3385 (s, 1H).

Пример 356. Амид 4-{3-аллилметиламино-1-[3-(бензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [495 (M+1)].

Пример 358. Амид 4-[1-(3-бензоиламинофенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 412.

Пример 359. Амид 4-(1-{3-[(2-метилфуран-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 416.

Пример 360. Амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [573,2 (M+1)].

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,8532 (m, 2H), 2,0043 (m, 2H), 2,3111 (m, 2H), 3,0432 (m, 2H), 3,2892 (m, 4H), 5,6823 (m, 1H), 6,8784 (m, 2H), 7,2756 (d, 1H), 7,3512 (t, 1H), 7,5442 (m, 2H), 7,5745 (m, 1H), 7,6326 (m, 1H), 7,8225 (m, 1H), 7,9382 (d, 2H), 8,5804 (d, 1H), 8,6714 (s, 1H), 8,7852 (m, 1H), 9,6971 (br, 1H), 10,3722 (s, 1H).

Пример 361. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(2-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [517 (M+1)].

Пример 362. Амид 4-{3-[(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

В специфицированный микроволновый сосуд объемом 10 мл с магнитной мешалкой при к.т. добавляли амид 4-{3-[(2-хлорпиридин-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,05 г, 0,115 ммоль, 1 экв.), $t\text{-BuOH}$ (2 мл), ДМСО (1 мл) и пирролидин (0,1 мл, 1,15 ммоль, 10 экв.). Сосуд закрывали крышкой и нагревали в микроволновых условиях (50Вт, 3 мин. уклон, 110°C , STND, время удерживания 1 ч), затем добавляли дополнительно другую аликвоту пирролидина (0,1 мл), затем облучали микроволнами (70Вт, 3 мин. уклон, 140°C , STND, время удерживания 1 ч). Реакцию разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические компоненты промывали соляным раствором, высушивали (например, Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при использовании 0-30% градиента (10% MeOH в EtOAc/EtOAc), получая 25 мг (49% выход). ЖХМС (ESI) 468 (M+H).

Пример 363. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(2-фтор-бензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для при-

готовления примера 462. ЖХМС [487 (M+1)].

Пример 365. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(4-трифторметоксибензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [553 (M+1)].

Пример 366. Амид 4-{3-гидрокси-1-[3-(бензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [442,1 (M+1)].

Пример 367. Амид 4-[2-(этилметиламино)-1-фенилэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

В скнтилляционный сосуд объемом 20 мл, оборудованный мешалкой, загружали гидрохлоридную соль амида 4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, (32 мг, 0,1 ммоль), EtOH, (5 мл) и Et₃N, (0,03 мл, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали до растворения амина. Затем добавляли AcOH (10 капель), после этого добавляли ацетальдегид, (0,1 мл, 2,0 ммоль) и затем NaBH(OAc)₃, (212 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ. Через 30 мин реакцию закаливали путем добавления 1 н. NaOH, (20 мл) разводили с помощью EtOAc (25 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл) (x2), высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали при пониженном давлении. Материал очищали путем хроматографии, элюируя с помощью DCM-[DCM-MeOH-NH₄OH (9:1:0,1)] Полученное количество: 15 мг, 40% выход. ЖХМС (ESI) 350 (M+H).

Пример 370. Амид 4-{1-[3-(бензоиламино)фенил]-3-метоксипропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [456 (M+1)].

Пример 371. Амид 4-(1-{3-[(5-метилпиразин-2-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 428.

Пример 379. Амид 4-{3-метокси-1-[3-(2-фторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [474 (M+1)].

Пример 385. Амид 4-[3-(3-диметиламинометилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 38 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты. Rt. = 1,84 мин (метод C), ЖХМС: 455 (M+H).

Пример 386. Амид 4-{3-[3-(2-диметиламиноэтокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667, 31 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,89 мин (метод C), ЖХМС: 485 (M+H).

Пример 390. Амид 4-{3-[(2,3-дигидробензофуран-5-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667, 38 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,24 мин (метод C), ЖХМС: 440 (M+H).

Пример 391. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(2,6-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [505 (M+1)].

Пример 392. Амид 4-{1-[3-(2,6-дифторбензоиламино)фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [545,0 (M+1)].

Пример 394. Амид 4-(1-{3-[(5-изопропил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 444.

Пример 396. Амид 6-бензилокси-4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

В скнтилляционный сосуд, оборудованный мешалкой, загружали трет-бутиловый эфир [2-(6-бензилокси-8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-2-фенилэтил]метилкарбаминовой кислоты (81 мг, 0,15

ммоль) и ТГФ (3 мл). Затем добавляли 4 М HCl в диоксане, (3 мл) при КТ и смесь перемешивали в течение ночи. Через 18 ч образовывался белый осадок и ЖХМС указывала на израсходование ИВ. Смесь разводили с помощью Et₂O (30 мл) и осадок фильтровали через фильтровальную бумагу и промывали с помощью Et₂O, (30 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме. Полученное количество: 50 мг, 0,12 ммоль, 78% выход. ЖХМС (ESI) 428 (M+H).

Пример 399. Амид 4-(1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)фенил]-3-пиперидин-1-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [545,0 (M+1)].

Пример 402. Амид 4-{3-[(5-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667, 42,7 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,98 мин (метод С), ЖХМС: 402 (M+H).

Пример 403. Амид 4-{3-метокси-1-[3-(2-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [492 (M+1)].

Пример 404. Амид 4-[3-(4-метокси-3-метилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667, 37 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,41 мин (метод С), ЖХМС: 442 (M+H).

Пример 405. Амид 4-(1-(3-[5(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил)-3-метокси-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [486 (M+1)].

Пример 414. Амид 4-(1-{3-[(2-метоксипиридин-4-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 443.

Пример 418. Амид 4-{1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [531,0 (M+1)].

Пример 421. Амид 4-(1-{3-[(1-метил-1Н-пиррол-2-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 415.

Пример 422. Амид 4-{1-[3-(3,4-дифторбензоиламино)фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [531,0 (M+1)].

Пример 423. Амид 4-{3-[(6-метоксипиридин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 500 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли 3-аминобензиламин (5 г, 41 ммоль, 1 экв.) и безводный DCM (150 мл). После этого добавляли DIEA (10,6 г, 14,3 мл, 82 ммоль, 2 экв.) и реакционный сосуд охлаждали до 0°C. ди-трет-Бутил дикарбонат (9,8 г, 45 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в безводном DCM (15 мл) и добавляли быстро по каплям в реакционный сосуд. Затем реакцию перемешивали в течение ночи и предоставляли возможность уравновеситься до комнатной температуры. Смесь промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ раствора (50 мл), солевого раствора (50 мл) и высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, получая 10,8 г.

Стадия 2.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли трет-бутиловый эфир (3-аминобензил)карбаминовой кислоты (1,5 г, 6,75 ммоль, 1 экв.) и безводный ДМФА (25 мл), добавляли 2-метоксипиридин-5-карбоновую кислоту (1,14 г, 7,4 ммоль, 1,1 экв.), затем добавляли диизопропилэтиламин (4,36 г, 5,9 мл, 33,7 ммоль, 5 экв.) и НАТУ (3,08 г, 8,1 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 25°C. Реакционную смесь после этого смесь ресуспендировали в EtOAc (150 мл) и промывали водой (30 мл), насыщенным водн. LiCl раствором (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток

очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при использовании 0-50% градиента (EtOAc/гептан), получая 1,60 г (68% выход).

Стадия 3.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C добавляли трет-бутиловый эфир {3-[(6-метокси-пиридин-3-карбонил)амино]бензил}карбаминовой кислоты (1,66 г, 4,7 ммоль, 1 экв.) и безводный DCM (20 мл). Реакционный сосуд охлаждали до 0°C и HCl в 1,4-диоксане (5,9 мл, 4М, 23,8 ммоль, 5 экв.) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании. Продолжали перемешивать в течение ночи и предоставляли возможность уравниваться до 25°C. Реакционный материал переносили в круглодонную колбу объемом 250 мл и растворитель упаривали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в метаноле (15 мл), растворитель упаривали, и остаток тщательно высушивали в вакууме. Материал использовали на следующей синтетической стадии без очистки, получая 1,6 г. ЖХМС (ESI) 258 (M+H).

Стадия 4.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25°C в атмосфере азота добавляли метиловый эфир 4-хлор-хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,67 ммоль, 1 экв.) и безводный ТГФ (8 мл). После этого добавляли диизопропилэтиламин (0,26 г, 0,35 мл, 2 ммоль, 3 экв.), затем добавляли N-(3-аминометилфенил)-6-метоксиникотинамид (0,19 г, 0,74 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь нагревали в запечатанном сосуде при 50°C × 96 ч при перемешивании. Растворитель упаривали в вакууме и полученный остаток повторно растворяли в EtOAc (50 мл). Смесь промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ раствора (30 мл), воды (30 мл), солевого раствора (30 мл), и высушивали (например, Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (ISCO CombiFlash) при помощи 0-90% градиента (EtOAc/DCM), получая 181 мг (60% выход). ЖХМС (ESI) 444,2 (M+H).

Стадия 5.

В сосуд объемом 40 мл с магнитной мешалкой при 25 °C добавляли метиловый эфир 4-{3-[(6-метоксипиридин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты (0,18 г, 0,4 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (2 мл) и 2-пропанол (2 мл). После этого добавляли приблизительно равный объем (то есть; 2 мл) концентрированного водного раствора гидроксида аммония (28-30% раств.) и продолжали перемешивать в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл) и сразу начинал образовываться осадок. Осадок собирали и дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая желательное соединение в виде белого твердого вещества (13,9 мг) ЖХМС (ESI) 429,2 (M+H).

Пример 425. Амид 4-{1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

К раствору 3-фтор-4-метоксибензойной кислоты (26,00 мг; 0,15 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА добавляли бис(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фосфиновый хлорид (35,01 мг; 0,14 ммоль; 0,90 экв.), 4-{1-(3-аминофенил)этил}амино}хиназолин-8-карбоксамид (41,33 мг; 0,13 ммоль; 0,88 экв.) и диизопропилэтиламин (0,07 мл; 0,38 ммоль; 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Неочищенное вещество очищали с помощью ВЭЖХ, получая 20 мг указанного в заглавии продукта с 28% выходом. МС (M+1) 460.

Пример 426. Амид 4-{1-[3-(4-диэтиламинобензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 483.

Пример 427. Амид 4-[3-(Бензотиазол-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 684, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-{3-амино-бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты и 2-хлорбензотиазол: 22,1 мг, Rt. = 2,29 мин (метод С), ЖХМС: 427 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР(500 МГц, ДМСО) δ 11,17(s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,94-8,73 (m, 3H), 8,58 (d, J= ,6, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (t, J=7,9, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,8, 1H), 7,68 (d, J=8,1, 1H), 7,38-7,21 (m, 3H), 7,17-7,04 (m, 2H), 5,01 (d, J=5,7, 2H).

Пример 429. Амид 4-{3-[3-(3-метоксипропокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667, 57 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,41 мин (метод С), ЖХМС: 486 (M+H).

Пример 430. Амид 4-{3-[3-(2-метиламиноэтокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

а) трет-бутиловый эфир [2-(3-(3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фенилкарбамоил)фенокси)этил]метилкарбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 12 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,68 мин (метод С), ЖХМС: 571 (M+H).

b) 12 мг трет-бутиловый эфир (0,11 ммоль [2-(3-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]-фенилкарбамоил)фенокси}этил]метилкарбаминовой кислоты) растворяли в 2 мл диоксане и добавляли 88 мкл 4 н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали и промывали с помощью диоксана. 8 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,88 мин (метод С), ЖХМС: 471 (M+H).

Пример 434. Амид 4-{3-[(5-трифторметил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. (M+1) 456.

Пример 437. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(2,5-дифторбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [505 (M+1)].

Пример 440. 4-[[[(1R)-1-{3-[(3-фтор-4-метоксибензоил)амино]фенил}этил)амино]хиназолин-8-карбоксамид

Суспензию 4-[[[(1R)-1-(3-аминофенил)этил]амино]хиназолин-8-карбоксамид (2,0 г, 6,51 ммоль) в безводном пиридине (50 мл) обрабатывали с помощью 3-фтор-4-метоксибензоилхлорида (1,51 г, 8,01 ммоль, 1,23 экв) и компоненты перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Светло-желтый раствор медленно добавляли к воде (1000 мл) и белый осадок фильтровали, промывали водой (300 мл) и высушивали в вакууме при 35°C, получая указанное в заглавии соединение с 98% выходом (2,93 г).

Пример 442. Амид 4-(1-(3-[(фуран-3-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 402.

Пример 446. Амид 4-(1-[3-(4-морфолин-4-ил-бензоиламино)фенил]этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 497.

Пример 450. Амид 4-(1-(3-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил)-3-диметиламинопропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [499 (M+1)].

Пример 452. Амид 4-(1-{3-[(1-оксипиридин-4-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 429.

Пример 456. Амид 4-(1-{3-[(5-метил-2-трифторметилфуран-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 484.

Пример 458. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [499 (M+1)].

Пример 461. Амид 4-(1-{3-[(1-оксипиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 429.

Пример 462. Амид 4-{3-метокси-1-[3-(4-трифторметокси-бензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Смесь 4-[[1-(3-аминофенил)-3-метоксипропил]амино}хиназолин-8-карбоксамид (50,00 мг; 0,14 ммоль; 1,00 экв.), гидрохлорида N-[3-(диметиламино)пропил]-M'-этилкарбодиимид (30 мг; 0,16 ммоль; 1,10 экв.) и 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ола (22 мг; 0,16 ммоль; 1,10 экв.) в безводном ДМФА (1 мл) добавляли 4-(трифторметокси)бензойную кислоту (33 мг; 0,16 ммоль; 1,10 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,08 мл; 0,43 ммоль; 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи. После концентрации неочищенное вещество очищали путем ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 26 мг указанного в заглавии продукта с 34% выходом.

ЖХМС [540 (M+1)]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): 2,1875 (m, 1H), 2,3432 (m, 1H), 3,2379 (s, 3H), 3,3835 (m, 1H), 3,4522 (m, 1H), 5,7150 (m, 1H), 7,0524 (m, 2H), 7,2017 (m, 1H), 7,3317 (m, 1H), 7,6285 (m, 1H), 7,9371 (m, 6H), 8,0791 (m, 1H), 8,5544 (m, 1H), 8,6647 (s, 1H), 8,8136 (s, 1H), 10,3786 (s, 1H).

Пример 463. Амид 4-(1-(3-[(2-этоксипиридин-4-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 457.

Пример 471. Амид 4-(1-{3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 510.

Пример 475. Амид 4-{1-[3-(4-трифторметоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 496.

Пример 476. Амид 4-{3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-трифторметилбензоиламино]бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 57 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,09 мин (метод С), ЖХМС: 564 (M+H).

Пример 477. 2-{3-[1-(8-Карбамоилхиназолин-4-иламино)этил]фениламино}оксазол-5-карбоновая кислота

Этиловый эфир 2-{3-[1-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)этил]фениламино}оксазол-5-карбоновой кислоты получали в соответствии с примером 549, используя в качестве исходных веществ 4-[[1-(3-аминофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксамид и этил 2-хлор-1,3-оксазол-5-карбоксилат. ЖХМС (M+1) 447.

Сложный эфир гидролизовали с помощью 1 н. NaOH при 60°C в течение 2 ч, получая указанное в заглавии соединение. ЖХМС (M+1) 419.

Пример 490. трет-Бутил {2-[8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-2-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]этил}метилкарбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [589 (M+1)].

Пример 493. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [517 (M+1)].

Пример 496. Амид 4-(4-[(5-трифторметил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 477.

Пример 497. Амид 4-[3-(2,4-дметоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 52 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,42 мин (метод С), ЖХМС: 458 (M+H).

Пример 499. Амид 4-бензиламино-5-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

К раствору 2-амино-6-метоксибензойной кислоты (0,167 г, 0,1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NBS (0,177 г, 0,1 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили с помощью метанола (3 мл) и неочищенные компоненты, содержащие региоизомеры, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя воду/MeOH (0,1% TFA) в качестве элюента, и получали продукт (0,08 г, 33%). ЖХМС (ESI) 246 (M+H).

Стадии 2-3 в соответствии с процедурой примера 76.

Стадия 4.

В сцинтилляционном сосуде объемом 40 мл 4-бензиламино-5-метоксихиназолин-8-карбонитрил (0,55 г, 0,187 ммоль) ресуспендировали в ДМСО (12,0 мл) и MeOH (8,0 мл). Добавляли K₂CO₃ (0,258 г, 1,87 ммоль) в воде (2,0 мл), затем добавляли H₂O₂ (0,212 г, 1,87 ммоль) и реакцию перемешивали в атмосфере азота при к.т., в течение 18 ч. Реакцию экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл) и концентрировали. Добавляли воду (2,0 мл) и полученный твердый продукт фильтровали, получая желательное промежуточное соединение (0,032 г, 56%).

Стадия 5.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 76. ЖХМС (ESI) 309 (M+H).

Пример 501. Амид 4-{3-[(2-аминотиазол-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

а) трет-бутиловый эфир (4-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фенилкарбамоил}тиазол-

2-ил)-карбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 64 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 2,51 мин (метод С), ЖХМС: 520 (М+Н).

б) 64 мг (0,12 ммоль) трет-бутилового эфира (4-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]-фенилкарбамоил}тиазол-2-ил)карбаминовой кислоты растворяли в 1,0 мл диоксане и добавляли 620 мкл 4 н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи и упаривали насухо.

52 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,84 мин (метод С), ЖХМС: 420 (М+Н).

Пример 503. Амид 6-(2-диметиламиноэтокси)-4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

В сцинтилляционный сосуд, оборудованный мешалкой, загружали трет-бутиловый эфир [2-(8-карбамоил-6-гидроксихиназолин-4-иламино)-2-фенилэтил]метилкарбаминовой кислоты, (110 мг, 0,25 ммоль), (2-хлорэтил)диметиламин гидрохлорид, (40 мг, 0,28 ммоль) Cs₂CO₃, (244 мг, 0,75 ммоль) и Bu₄Ni (10 мг). К этой смеси добавляли безводный ДМФА (4 мл) и реакцию нагревали при 60°C в течение ночи. Через 18 ч ЖХМС указывала на израсходование ИВ. Смесь разводили с помощью EtOAc (30 мл) и добавляли к воде (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл) (×2). EtOAc фазу промывали с помощью насыщ. LiCl, (50 мл) высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали при пониженном давлении. Материал очищали путем хроматографии, используя 12 г картридж диоксида кремния, элюируя с помощью DCM-[DCM-MeOH-NH₄OH (9:1:0,1)], градиент от 0 до 50% коктейля. Полученное количество: 67 мг, 0,13 ммоль, 53% выход. ЖХМС (ESI) 370 (М+Н).

Стадия 2.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 184. ЖХМС (ESI) 423 (М+Н).

Пример 506. Амид 4-{3-[(1Н-индол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 22 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,23 мин (метод С), ЖХМС: 437 (М+Н).

Пример 507. Амид 4-[3-(4-пирролидин-1-илметилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. (М+1) 481.

Пример 510. Амид 4-{3-метокси-1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]пропиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [504 (М+1)].

Пример 512. Амид 4-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. (М+1) 446.

Пример 524. Амид 4-{1-[3-бензоиламинофенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [495,2 (М+1)].

Пример 525. Амид 4-[3-(4-метокси-3-трифторметилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 33 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,58 мин (метод С), ЖХМС: 496 (М+Н).

Пример 526. Амид 4-{1-[3-(4-трифторметилпиридин-2-иламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 549. ЖХМС (М+1) 453.

Пример 527. трет-Бутил {2-[8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-2-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-этил}метилкарбаминовой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [620 (М+1)].

Пример 529. Амид 4-{2-гидрокси-1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [506,1 (М)].

Промежуточный амид 4-[1-(3-аминофенил)-2-гидроксиэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

использовали для приготовления примера 529.

Его синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления 4-[1-(3-аминофенил)-3-метоксипропиламино]хиназолин-8-карбоксамидом путем применения метил 4-хлорхиназолин-8-карбоксилата и 2-амино-2-(3-нитрофенил)этанола (схема 4).

Пример 538. Амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-гидроксипропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия а) трет-Бутиловый эфир (1-{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-гидроксипропил)карбаминовой кислоты:

529 мг (3,4 ммоль) 5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты суспендировали в 9 мл ТГФ и 834 мг (3,4 ммоль) добавляли EEDQ. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли 900 мг (3,4 ммоль) трет-бутилового эфира [1-(3-аминофенил)-3-гидроксипропил]карбаминовой кислоты, растворенного в 9 мл ТГФ. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, упаривали насухо.

Остаток растворяли в этилацетате и промывали с помощью 1 н. NaOH, 10% лимонной кислоты и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и упаривали насухо.

1,37 г, прозрачное масло.

Rt. = 2,56 мин (метод С), ЖХМС: 301 (M-вос+H).

Стадия б) [3-(1-амино-3-гидроксипропил)фенил]амид 5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты:

1,5 г (0,31 ммоль) трет-бутилового эфира (1-{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-гидроксипропил)карбаминовой кислоты растворяли в 40 мл диоксана и добавляли 15 мл 4 н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали и промывали с помощью диоксана. К этому остатку добавляли 0,1 н. NaOH и этилацетат, водную фазу промывали с помощью этилацетата два раза, органический слой высушивали над Na₂SO₄ и упаривали насухо.

700 мг, прозрачное масло.

Rt. = 1,84 мин (метод С), ЖХМС: 301 (M+H).

Стадии с и d осуществляли, как описано в примере 743, получая амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-гидроксипропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты:

700 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,07 мин (метод С), ЖХМС: 472 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,72 (d, J=7,4, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,5, 1H), 7,95 (b, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (b, 1H), 7,58 (d, J=8,2, 1H), 7,22 (t, J=7,9, 1H), 7,11 (d, J=7,7, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,18 (dd, J=14,0, 8,7, 1H), 2,04 (dd, J=13,3, 6,7, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,71-0,59 (m, 2H).

Пример 539. Амид 4-[3-(пиридин-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Стадия а.

1 г (8,4 ммоль) 3-аминобензонитрила и 844 мкл 2-бромпиридина смешивали и медленно нагревали до 175°C и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения остаток растворяли в 100 мл дихлорметана и 50 мл воды.

Значение pH доводили до 8-9, используя 1 н. NaOH. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и упаривали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

1,55 г, Rt. = 1,63 мин (метод С), ЖХМС: 196 (M+H).

Стадия б, с и d: эти стадии осуществляли, как описано для стадий с, d, e примера 743, получая указанное в заглавии соединение.

25 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 1,69 мин (метод С), ЖХМС: 371 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,08 (b, 1H), 9,90 (b, 1H), 8,88 (d, J=8,0, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56 (dd, J=7,6, 0,8, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, J=5,6, 1,2, 1H), 7,88 (t, J=8,0, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, J=7,7, 1H), 7,34 (t, J=7,8, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, J=7,2, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,96 (d, J=5,7, 2H).

Пример 540. Амид 4-[3-(4-трифторметилпиридин-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 684, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 2-хлор-4-трифторметилпиридин при 120°C.

14 мг, желтое твердое вещество.

Rt. = 2,31 мин (метод С), ЖХМС: 439 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,41 (b, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (d, J=8,3, 1H), 8,56 (d, J=7,4, 1H), 8,28 (d, J=5,3, 1H), 8,05 (b, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,8, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (dd, J=17,7, 6,4, 2H), 4,93 (d, J=5,3, 2H).

Пример 541. Этиловый эфир 2-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фениламино}тиазол-5-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 545. 21,1 мг, Rt. = 2,34 мин (метод С), ЖХМС: 449 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,95 (b, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,99-8,69 (m, 3H), 8,55 (d, J = 6,9, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,1, 1H), 7,34 (t, J=7,9, 1H), 7,11 (d, J=7,8, 1H), 4,96 (d, J=5,8, 2H), 4,24 (q, J=7,1, 2H), 1,27 (t, J=7,1, 3H).

Пример 542. Амид 4-{4-гидрокси-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]бутиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия а) 3-трет-бутоксикарбониламино-3-(3-нитрофенил)пропиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

2 г (6,75 ммоль) трет-бутилового эфира [3-гидрокси-1-(3-нитрофенил)пропил]карбаминовой кислоты растворяли в 10 мл дихлорметана и 1,4 мл (20,1 ммоль) триэтиламина. При охлаждении на льду добавляли 1,54 г (8,10 ммоль) толуол хлорида сульфоновой кислоты в 5 мл дихлорметана и смесь перемешивали 30 мин при 0°C и 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили с помощью 10 мл воды и 30 мл дихлорметана, органический слой отделяли и промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и упаривали насухо.

Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

3,05 г, Rt. = 3,35 мин (метод С), ЖХМС: 351 (M-вос+H).

Стадия б) трет-бутиловый эфир [3-циано-1-(3-нитрофенил)пропил]карбаминовой кислоты

1,88 г (4,16 ммоль) 3-трет-бутоксикарбониламино-3-(3-нитрофенил)пропиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты растворяли в 5 мл ДМФА и добавляли 306 мг (6,24 ммоль) цианида натрия. Смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Реакционную смесь вливали в 50 мл воды, осадок фильтровали, промывали водой и высушивали в вакууме. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

1,5 г, не совсем белое твердое вещество, Rt. = 2,86 мин (метод С), ЖХМС: 206 (M-вос+H).

Стадия с) 4-амино-4-(3-нитрофенил)масляной кислоты

1,5 г (4,3 ммоль) трет-бутиловый эфир [3-циано-1-(3-нитрофенил)пропил]карбаминовой кислоты и 3,2 мл конц. HCl нагревали в течение 5 ч при 90°C в запечатанном сосуде. После охлаждения добавляли воду и осадок фильтровали.

570 мг, не совсем белое твердое вещество, Rt. = 1,50 мин (метод С), ЖХМС: 225 (M+H).

Стадия d) метиловый эфир 4-амино-4-(3-нитрофенил)масляной кислоты: 680 мг (2,49 ммоль) 4-амино-4-(3-нитрофенил)масляной кислоты суспендировали в 5 мл метаноле и добавляли 635 мкл (8,75 ммоль) тионилхлорида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали насухо, метанол добавляли и снова упаривали насухо.

650 мг, не совсем белое твердое вещество, Rt. = 1,82 мин (метод С), ЖХМС: 239 (M+H).

Стадия е) метиловый эфир 4-трет-бутоксикарбониламино-4-(3-нитрофенил)масляной кислоты

650 мг (2,25 ммоль) метилового эфира 4-амино-4-(3-нитрофенил)масляной кислоты суспендировали в 20 мл ТГФ и 1,25 мл (9,0 ммоль) триэтиламина. Добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в 5 мл ТГФ и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток растворяли в этилацетате и воде. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и упаривали насухо. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

785 мг, масло, Rt. = 2,99 мин (метод С), ЖХМС: 239 (M-вос+H).

Стадия f) трет-бутиловый эфир [4-гидрокси-1-(3-нитрофенил)бутил]карбаминовой кислоты получали, как описано выше, используя DIBAL в качестве восстановителя.

122 мг, желтое масло, Rt. = 2,66 мин (метод С), ЖХМС: 211 (M-вос+H).

Стадия е) трет-бутиловый эфир [1-(3-аминофенил)-4-гидроксибутил]карбаминовой кислоты получали, как описано выше, используя Pd/C и водород в метаноле.

104 мг, желтое масло, Rt. = 1,88 мин (метод С), ЖХМС: 164 (M-вос+H).

Стадия g) трет-бутиловый эфир {4-гидрокси-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]бутил}карбаминовой кислоты получали, как описано в примере 538, используя трет-бутиловый эфир 1-(3-аминофенил)-4-гидроксибутил]карбаминовой кислоты, 4-метоксибензойную кислоту и EEDQ. 40 мг, желтое масло, Rt. = 2,73 мин (метод С), ЖХМС: 315 (M-вос+H).

Стадии i-l осуществляли, как описано в примерах 538 (стадия b) и 743 (стадии c и d), получая амид 4-{4-гидрокси-1-[3-(4-метокси-бензоиламино)фенил]бутиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты:

21 мг, не совсем белое твердое вещество, Rt. = 2,21 мин (метод С), ЖХМС: 486 (M+H).

Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,06 (s, 1H), 8,82 (d, J = 7,8, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, J=7,5, 1H), 8,01 (b, 1H), 7,93 (t, J=8,9, 3H), 7,81 (b, 1H), 7,62 (d, J=9,0, 1H), 7,31 (t, J=7,9, 1H), 7,21 (d, J=7,7, 1H), 7,04 (d,

J=8,9, 2H), 5,59 (d, J=6,8, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H).

Пример 543. Амид 4-{3-[(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил)амино]бензил-амино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

а) трет-бутиловый эфир 3-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фенилкарбамоил}-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 37 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты. Rt. = 2,39 мин (метод C), ЖХМС: 543 (M+H).

б) 37 мг (0,56 ммоль) трет-бутиловый эфир 3-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фенилкарбамоил}-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоновой кислоты растворяли в 1,5 мл диоксане и добавляли 280 мкл 4 н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи и упаривали насухо.

30 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,69 мин (метод C), ЖХМС: 443 (M+H).

Пример 543. Амид 4-{3-[(1H-индол-6-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

33 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,24 мин (метод C), ЖХМС: 437 (M+H).

Пример 544. Амид 4-(1-(3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. MS (M+1) 412.

Пример 545. Амид 4-[3-(тиазол-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

50 мг (0,11 ммоль) гидрохлорида амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты суспендировали в 2,7 мл воды и 0,3 мл этанола.

Добавляли 13,3 мкл конц. HCl и добавляли 9,6 мкл (0,11 ммоль) 32-бромтиазола. Смесь перемешивали в запечатанном сосуде в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали и добавляли этилацетат и 1 н. NaOH.

Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и упаривали. Неочищенную смесь очищали, используя препаративную ВЭЖХ. Продукт обрабатывали с помощью HCl в метаноле и концентрировали в SpeedVac.

6,0 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 1,77 мин (метод C), ЖХМС: 377 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,09-10,55 (m, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,90 (b, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, J=8,2, 1H), 8,56 (d, J=6,7, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (t, J=7,9, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,29 (t, J=7,9, 1H), 7,20 (d, J=3,7, 1H), 7,00 (d, J=7,7, 1H), 6,90 (d, J=3,7, 1H), 4,96 (d, J=5,7, 2H).

Пример 546. Амид 4-{3-[(3-амино-1H-пиразол-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

15,5 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,80 мин (метод C), ЖХМС: 403 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,94 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,89 (b, 1H), 8,85-8,72 (m, 2H), 8,59-8,50 (m, 1H), 8,14 (d, J=23,4, 2H), 7,88 (t, J=8,0, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,0, 1H), 7,28 (t, J=7,9, 1H), 7,09 (d, J=7,7, 1H), 4,94 (d, J=5,7, 2H).

Пример 548. Амид 4-[3-(5-аминометилтиазол-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

а) амид 4-{3-[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)тиазол-2-иламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 545.

24 мг, Rt. = 2,22 мин (метод C), ЖХМС: 536 (M+H).

Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

б) 24 мг (0,04 ммоль) амида 4-{3-[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)тиазол-2-иламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты соль трифторуксусной кислоты растворяли в 1 мл этаноле и обрабатывали с помощью 10 мкл (0,21 ммоль) гидрата гидразина. Смесь перемешивали в течение ночи при 50°C в запечатанном сосуде. Дополнительно добавляли 40 мкл гидрата гидразина и смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали и неочищенный продукт очищали, используя препаративную ВЭЖХ. Продукт обрабатывали с помощью HCl в метаноле и концентрировали в SpeedVac.

6,0 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 1,77 мин (метод С), ЖХМС: 377 (М+Н).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,17 (b, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,07-8,74 (m, 3H), 8,57 (d, J=6,8, 1H), 8,31 (b, 3H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (t, J=7,9, 1H), 7,70-7,53 (m, 2H), 7,27 (dd, J=15,3, 7,4, 2H), 7,02 (d, J=7,6, 1H), 4,94 (d, J=5,8, 2H), 4,11 (t, J=5,6, 2H).

Пример 549. Амид 4-[3-(4-цианопиридин-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

50 мг (0,15 ммоль) гидрохлорида амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 21 мг (0,11 ммоль) 2-хлор-4-цианопиридина растворяли в 200 мкл NMP и облучали под воздействием микроволн при 200°C в течение 3 ч. Реакционную смесь сразу очищали, используя препаративную ВЭЖХ. Продукт обрабатывали с помощью HCl в метаноле и концентрировали в SpeedVac.

4,2 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 2,14 мин (метод С), ЖХМС: 396 (М+Н).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Пример 550. Амид 4-[2-фтор-3-(4-метоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером амид 4-{3-[(4-метоксибензоил)метиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, используя в качестве исходных веществ 3-амино-2-фторбензонитрил и 4-метоксибензойную кислоту.

109 мг, белое твердое вещество, Rt. = 2,24 мин (метод С), ЖХМС: 446 (М+Н).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,32 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,14 (t, J=5,4, 1H), 8,59 (b, 2H), 8,54 (d, J=8,0, 1H), 7,97 (d, J=8,7, 2H), 7,78 (b, 1H), 7,66 (t, J=7,8, 1H), 7,50 (t, J=7,2, 1H), 7,22 (t, J=6,8, 1H), 7,12 (dd, J=17,2, 9,4, 1H), 7,06 (d, J=8,7, 2H), 4,89 (d, J=5,3, 2H), 3,84 (s, 3H).

Пример 551. Амид 4-{3-[(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

40,6 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,29 мин (метод С), ЖХМС: 442 (М+Н).

Пример 552. Амид 4-{3-[(1H-индол-7-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 39 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты. Rt. = 2,24 мин (метод С), ЖХМС: 437 (М+Н).

Пример 553. Амид 4-{3-[4-(1H-имидазол-2-ил)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 14,4 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,82 мин (метод С), ЖХМС: 464 (М+Н).

Пример 554. Амид 4-[3-(3-метил-4-морфолин-4-ил-бензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 37 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,35 мин (метод С), ЖХМС: 497 (М+Н).

Пример 555. Амид 4-(1-(3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил)-3-метиламинопропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 744, используя метиламин в метаноле. 6 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,93 мин (метод С), ЖХМС: 485 (М+Н).

Пример 556. Амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-пирролидин-1-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-морфолин-4-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

9 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,98 мин (метод С), ЖХМС: 525 (М+Н).

Пример 557. Амид 4-{3-[(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

57 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,59 мин (метод С), ЖХМС: 471 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,87 (s, 1H), 10,36 (d, J=3,9, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,21 (t, J=5,9, 1H), 8,61-8,56 (m, 2H), 8,54 (dd, J=8,3, 1,4, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,7, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,20 (dd, J=8,7, 2,1, 1H), 7,13 (d, J=7,8, 1H), 4,86 (d, J=5,8, 2H).

Пример 558. Амид 4-{3-[(1H-индол-5-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

23 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,18 мин (метод С), ЖХМС: 437 (M+H).

Пример 559. Амид 4-(1-(3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)амино]фенил)3-гидроксипропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 538.

40 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,97 мин (метод С), ЖХМС: 442 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,38 (s, 1H), 9,54 (b, 1H), 8,77 (d, J=2,8, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (d, J=7,5, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, J=7,9, 1H), 7,28 (t, J=7,9, 1H), 7,18 (d, J=7,5, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,77 (ddd, J=13,6, 11,0,8,2, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H).

Пример 561. Амид 4-{3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбонил)амино]бензиламино}-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

24 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,23 мин (метод С), ЖХМС: 456 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,02 (s, 1H), 8,74 (b, 1H), 8,63 (d, J=8,0, 1H), 8,55 (d, J=6,7, 1H), 8,03 (b, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,67 (d, J=9,1, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,9, 1H), 7,12 (d, J=7,6, 1H), 6,96 (d, J=8,4, 1H), 4,92 (d, J=4,9, 2H), 4,29 (ddd, J=10,7, 3,6, 1,8, 4H).

Пример 562. Амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-пиперидин-1-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 744.

9 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,03 мин (метод С), ЖХМС: 539 (M+H).

Пример 563. Амид 4-{3-[(1-метил-1H-индол-5-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

22 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,33 мин (метод С), ЖХМС: 451 (M+H).

Пример 564. Амид 6-гидроксиметил-4-{3-(4-метоксибензоиламино)бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Реакционную смесь 4-[(3-аминобензил)амино]-6-(гидроксиметил)хиназолин-8-карбоксихидрохлорид амида (20 мг; 0,06 ммоль; 1,00 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,03 мл; 0,17 ммоль; 3,00 экв.) в DCM добавляли 4-метоксибензоилхлорид (11 мг; 0,06 ммоль; 1,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Очищали путем ВЭЖХ, получая указанное в заглавии соединение (18 мг, выход 71%) МС (M+1) 458.

Пример 566. амид 4-{3-[(1H-индол-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

23 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,17 мин (метод С), ЖХМС: 437 (M+H).

Пример 567. Амид 4-((R)-1-{3-[(2,2-диметилциклопропанкарбонил)амино]фенил}этил-амино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 404.

Пример 568. Амид 4-[3-(4-гидроксиметилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

16,7 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,98 мин (метод С), ЖХМС: 428 (M+H).

Пример 569. Амид 4-[3-(4-метилпиридин-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 549, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 2-бром-4-метил-пиридин: 8,4 мг, Rt. = 1,80 мин (метод С), ЖХМС: 385 (M+H). Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,80 (s, 2H), 8,55 (d, J=6,8, 1H), 8,15 (b, 1H), 7,91 (d, J=5,9, 2H), 7,86 (t, J=7,9, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J=28,6, 2H), 7,18 (b, 1H), 6,81 (d, J=34,6, 2H), 4,95 (d, J=5,4, 2H), 2,29 (s, 3H).

Пример 570. Амид 6-хлор-4-(1-{3-[(6-метилпиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 461.

Пример 572. Амид 4-(1-(3-[(1-трифторметилциклопропанкарбонил)амино]фенил)этиламино)-хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 444.

Пример 574. Амид 4-[3-(5-цианометилпиридин-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 616, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и (6-бромпиридин-3-ил)ацетонитрил.

13 мг, Rt. = 1,73 мин (метод С), ЖХМС: 410 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,07 (b, 1H), 9,42 (b, 1H), 9,05-8,72 (m, 3H), 8,56 (d, J=7,0, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,1, 1H), 7,89 (t, J=8,0, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (dd, J=11,5, 8,6, 2H), 7,27 (t, J=7,9, 1H), 7,02 (d, J=7,5, 1H), 6,92 (d, J=8,7, 1H), 4,95 (d, J=5,8, 2H), 3,90 (s, 2H).

Пример 575. Амид 4-{3-[(1H-бензоимидазол-5-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

32 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,79 мин (метод С), ЖХМС: 438 (M+H).

Пример 577. Амид 6-(1,2-дигидроксиэтил)-4-[3-(4-метоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

МС: (M+1): 488

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 564.

Промежуточный амид 4-(3-аминобензиламино)-6-(1,2-дигидроксиэтил)хиназолин-8-карбоновой кислоты использовали для приготовления примера 577.

Метил 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат (5,00 г; 24,49 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в серной кислоте (50,00 мл; 938,01 ммоль; 38,31 экв.), при этом охлаждали на водяной бане. После этого добавляли N-йодсукцинамид (44,07 г; 195,90 ммоль; 8,00 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 21 ч, затем нагревали до 40°C и перемешивали при этой же температуре в течение 8 дней. Реакционную смесь вливали в охлажденный раствор 2 н. NaOH. Добавляли 50 мл 5% Na₂S₂O₃ раствора и перемешивали в течение 1 ч при КТ. Фильтровали продукт метил 6-йод-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат, получая белое твердое вещество (3,5 г, 43,5%). К смеси метил 6-йод-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилата (1,00 г; 3,03 ммоль; 1,00 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,54 мл; 3,03 ммоль; 1,00 экв.) в MeCN (5,00 мл) добавляли триэтилбензиламмония хлорид (1,38 г; 6,06 ммоль; 2,00 экв.), затем добавляли оксихлорид фосфора (1,39 мл; 15,15 ммоль; 5,00 экв.) медленно. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 90°C, вливали в 2 н. NaOH раствор (22 мл), содержащий дробленый лед. Фильтровали, промывали водой и собирали 850 мг метилового эфира 4-хлор-6-йодхиназолин-8-карбоновой кислоты с 80% выходом.

К раствору метил 4-хлор-6-йодхиназолин-8-карбоксилата (884 мг; 2,54 ммоль; 1,00 экв.) в ацетонитриле (10,00 мл), добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,14 мл; 6,34 ммоль; 2,50 экв.) и третбутил [3-(аминометил)фенил]карбамат (592 мг; 2,66 ммоль; 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали

при КТ в течение ночи. Продукт метил 4-({3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил}амино)-6-йодхиназолин-карбоксилат фильтровали и промывали с помощью ацетонитрила и простого эфира с 1,08 г с 79% выходом.

Смесь метил 4-({3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил}амино)-6-йодхиназолин-8-карбоксилата (110 мг; 0,21 ммоль; 1,00 экв.), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (8,45 мг; 0,02 ммоль; 0,10 экв.), ацетата палладия (II) (2,31 мг; 0,01 ммоль; 0,05 экв.) и трибутил(винил)станнана (0,07 мл; 0,25 ммоль; 1,20 экв.) в диоксане нагревали в запечатанной трубке в течение 5 мин под воздействием микроволн при 100°C. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc, промывали с помощью 20% KF раствора, фильтровали, и фильтрат промывали с помощью водн. NH₄Cl и соляного раствора. После концентрации, метил 4-({3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил}амино)-6-винилхиназолин-8-карбоксилат очищали путем флеш-хроматографии получая 60 мг с 67% выходом. К раствору метил 4-({3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил}амино)-6-винилхиназолин-8-карбоксилата (60,00 мг; 0,14 ммоль; 1,00 экв.) в ацетоне (8,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли 4-метилморфолин 4-оксид (48,53 мг; 0,41 ммоль; 3,00 экв.) и 20 мкл тетроксид осмия (2,5 мас.% раствор в 2-метил 2-пропанол). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, концентрировали и очищали продукт с помощью ВЭЖХ, получая трет-бутил [3-({8-(аминокарбонил)-6-(1,2-дигидроксиэтил)хиназолин-4-ил}амино)метил]фенил]карбамат. 62 мг, выход 95%. МС (M+1) 467. К раствору трет-бутил [3-({8-(аминокарбонил)-6-(1,2-дигидроксиэтил)хиназолин-4-ил}амино)метил]фенил]карбамата (25,00 мг; 0,06 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле добавляли 4,0М хлористый водород в диоксане (0,14 мл; 4,00 М; 0,55 ммоль; 10,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и растворитель упаривали, получая указанное в заглавии соединение МС (M+1) 354.

Пример 578. Амид 4-(1-(3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил)-3-пиперазин-1-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

а) трет-Бутиловый эфир 4-{{3-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-3-{{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 744.

55 мг, желтое масло.

Rt. = 2,27 мин (метод С), ЖХМС: 640 (M+H).

б) 55 мг (0,56 ммоль трет-бутилового эфира 4-{{3-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)-3-{{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты растворяли в 1,0 мл диоксане и добавляли 350 мкл 4 н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи, твердое вещество фильтровали и промывали с помощью диоксана.

27 мг, желтое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,89 мин (метод С), ЖХМС: 540 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,91 (b, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J=7,1, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,7, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,3-3,4 (перекрывание, 8H), 2,45-2,55 (перекрывание, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,01-0,91 (m, 2H), 0,79-0,68 (m, 2H).

Пример 579. Амид 4-[1-{{3-[(5-циклопропил-2Н-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 744.

7 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,96 мин (метод С), ЖХМС: 554 (M+H).

Пример 580. Амид 4-[3-(4-морфолин-4-ил-3-трифторметилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

67 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,59 мин (метод С), ЖХМС: 551 (M+H).

Пример 581. Этиловый эфир 2-{{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фениламино}оксазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 684, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и этиловый эфир 2-хлор-оксазол-4-карбоновой кислоты при 120°C: 10 мг, продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,22 мин (метод С), ЖХМС: 433 (M+H).

Пример 582. Амид 4-{{3-[4-(2-оксопиперидин-1-ил)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

14,2 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,15 мин (метод С), ЖХМС: 495 (M+H).

Пример 583. Амид 4-[3-(1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия а) трет-бутиловый эфир 6-(3-цианофениламино)-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты

К 88 мг (0,31 ммоль) трет-бутилового эфира 6-фтор-3',4',6',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты добавляли 37 мг (0,31 ммоль) 3-аминобензонитрила 1 мл ТГФ. В атмосфере азота, добавляли 241 мкл (1,42 ммоль) бис(триметилсилил)амида натрия, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем смесь облучали под воздействием микроволн при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь упаривали, растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, упаривали и очищали, используя флеш-хроматографию.

23 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,59 мин (метод С), ЖХМС: 379 (M+N).

Стадии b-d осуществляли, как описано в примере 743, получая трет-бутиловый эфир 6-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фениламино}-3',4',5',6'-тетрагидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты, который превращали в указанный в заглавии продукт путем снятия защитной t-бутоксикарбонильной группы с HCl в диоксане.

10 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,65 мин (метод С), ЖХМС: 454 (M+N).

Пример 585. амид 4-{3-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

58 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,32 мин (метод С), ЖХМС: 480 (M+N).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 8,75 (b, 1H), 8,64 (d, J=7,8, 1H), 8,55 (dd, J=11,9, 5,3, 1H), 8,53 (t, J=1,5, 1H), 8,18 (dd, J=9,0, 1,3, 1H), 8,12 (dd, J=6,6, 1,5, 1H), 8,02 (b, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,71 (t, J=7,8, 2H), 7,35 (t, J=7,9, 1H), 7,17 (d, J=7,6, 1H), 4,94 (d, J=4,6, 2H), 2,69 (s, 3H).

Пример 587. Амид 4-(1-[3-(2,2,3,3,3-пентафторпропиониламино)фенил]этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 454.

Пример 588. Амид 4-[3-(3-морфолин-4-ил-бензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

14,1 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,16 мин (метод С), Rt. = 2,16 мин (метод С), ЖХМС: 483 (M+N).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,77 (b, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (d, J=8,1, 1H), 8,55 (d, J=7,6, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (t, J=7,9, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (dd, J=12,7, 6,8, 3H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,97 (d, J=5,7, 2H), 3,75 (dd, J=10,1, 5,2, 4H), 3,21-3,13 (m, 4H).

Пример 590. Амид 4-[3-(4-метоксибензоиламино)бензиламино]-6-метиламинометилхиназолин-8-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору 6-(гидроксиметил)-4-({3-[(4-метоксибензоил)амино]бензил}амино)хиназолин-8-карбоксамид (12,40 мг; 0,03 ммоль; 1,00 экв.) в 1,2-диметоксиэтаноле (1,00 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,00 мл; 0,04 ммоль; 1,50 экв.) (1,0М раствор) при 0°C, перемешивали в течение 30 мин, после этого добавляли метиламин (0,07 мл; 2,00 М; 0,14 ммоль; 5,00 экв.) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

Очищали путем ВЭЖХ, собирая желательный продукт. МС (M+1) 471.

Пример 592. Амид 4-{3-[(1-метил-1H-индол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

10 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,36 мин (метод С), ЖХМС: 451 (M+N).

Пример 595. Амид 4-[3-(6-метокси-бензотиазол-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 684, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-{3-аминобензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты и 2-хлор-6-метоксибензотиазол: 6,5 мг, Rt. = 2,33 мин (метод С), ЖХМС: 457 (M+N). Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР(500МГц,ДМСО) δ 11,06 (b, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,95-8,80 (m, 3H), 8,58 (d, J=6,9, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (t, J=8,0, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,48 (m, 2H), 7,40 (d, J=2,6, 1H), 7,33 (t, J=7,9, 1H), 7,18 (d, J=8,8,

1H), 7,06 (d, J=7,7, 1H), 6,87 (dd, J=8,8, 2,6, 1H), 5,00 (d, J=5,8, 2H), 3,76 (s, 3H).

Пример 597. амид 4-(1-(3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)амино]фенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 744.

8 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt = 1,89 мин (метод C), ЖХМС: 495 (M+H).

Пример 600. Амид 4-(1-(3-[(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 429.

Пример 601. Амид 4-{1-[3-(3,3-трифторпропиониламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 418.

Пример 602. Амид 4-[3-(7-метилизохинолин-1-иламино)бензиламино]-хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 684, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-{3-амино-бензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 1-хлор-7-метилизохинолин при 120°C.

12 мг, продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,01 мин (метод C), ЖХМС: 435 (M+H).

Пример 605. Амид 4-{3-[(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

9,4 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt = 1,95 мин (метод C), ЖХМС: 438 (M+H).

Пример 606. Амид 4-(R)-1-{3-[(1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 433.

Пример 609. Амид 4-{3-[3-(2-метоксиэтокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

41 мг (0,1 ммоль) амида 4-[3-(3-гидроксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты растворяли в 1 мл ДМФА. 97 мг (0,3 ммоль) Cs₂CO₃ и добавляли 15 мг (0,11 ммоль) 1-бром-2-метоксиэтана. Смесь перемешивали в течение 5 дней при 50°C. Добавляли воду к реакционной смеси, осадок фильтровали и высушивали.

15,9 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,26 мин (метод C), ЖХМС: 472 (M+H).

¹H ЯМР(500 МГц, ДМСО) δ 10,31 (b, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,22 (b, 1H), 8,70-8,47 (m, 3H), 7,83 (b, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,9, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,40 (t, J=7,9, 1H), 7,31 (t, J=7,9, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 4,85 (d, J=5,2, 2H), 4,15 (dd, J=5,4, 3,8, 2H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).

Пример 610. Амид 4-{3-[4-(3-диметиламинопропокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 17,0 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,94 мин (метод C), ЖХМС: 499 (M+H).

Пример 611. Амид 4-[3-(9H-пурин-6-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 549, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 6-хлор-9H-пурин.

Условия реакции: 120°C под воздействием микроволн в течение 3 ч; 22 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,75 мин (метод C), ЖХМС: 412 (M+H).

Пример 612. Амид 6-[(2-диэтиламиноэтиламино)метил]-4-[3-(4-метоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 590. МС (M+1) 556.

Пример 614. Амид 4-{3-[2-(2-метоксиэтокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 609.

13 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,40 мин (метод С), ЖХМС: 472 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,36 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,18 (t, J=5,7, 1H), 8,66-8,41 (m, 3H), 7,86-7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (t, J=7,9, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,31 (t, J=7,9, 1H), 7,20 (d, J=8,3, 1H), 7,10 (dd, J=16,1, 8,2, 2H), 4,84 (d, J=5,7, 2H), 4,31-4,23 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Пример 616. Амид 4-[3-(1-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 549, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 4-хлор-1-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин. Условия реакции: 120°C под воздействием микроволн в течение 10 ч: 21 мг, Rt. = 1,69 мин (метод С), ЖХМС: 425 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,07 (b, 1H), 11,46 (b, 1H), 11,07 (b, 1H), 9,09 (d, J=8,4, 1H), 8,95-8,78 (m, 2H), 8,56 (d, J=7,6, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (t, J=8,0, 1H), 7,73 (d, J=6,9, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,7, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 5,01 (d, J=5,6, 2H), 3,94 (s, 3H).

Пример 618. Амид 4-[5-(4-Метоксибензоиламино)-2-метилбензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Амид 4-[5-(4-метоксибензоиламино)-2-метилбензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты получали в соответствии с примером амида 4-{3-[(4-метоксибензоил)метиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, используя в качестве исходных веществ 5-амино-2-метилбензонитрил и 4-метоксибензойную кислоту:

41 мг, белое твердое вещество, Rt. = 2,27 мин (метод С), ЖХМС: 442 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,61 (b, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,96 (b, 1H), 8,86-8,74 (m, 2H), 8,56 (d, J=7,5, 1H), 8,14 (b, 1H), 7,87 (d, J=8,8, 3H), 7,65 (d, J=4,5, 2H), 7,19 (d, J=8,9, 1H), 7,01 (d, J=8,8, 2H), 4,90 (t, J=10,0, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Пример 619. Амид 4-[3-(пиримидин-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 684, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 2-хлорпиримидин при 120°C: 4 мг, Rt = 1,90 мин (метод С), ЖХМС: 372 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Пример 622. Амид 4-{3-[2-(5-метил-3-трифторметилпиразол-1-ил)ацетиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. (M+1) 484.

Пример 624. Амид 4-{3-[(5-хлор-1H-индазол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

12,5 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,51 мин (метод С), ЖХМС: 472/474 (M+H).

Пример 625. Амид 4-(1-(3-[(2-морфолин-4-илметилфуран-3-карбонил)амино]фенил)этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. MS (M+1) 501

Пример 626. Амид 4-[3-(4-метокси-бензоиламино)бензиламино]-6-морфолин-4-илметилхиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 590. MS (M+1) 527.

Пример 628. Амид 4-{1-[3-(пиридин-2-иламино)фенил]-3-пирролидин-1-ил-пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 549, используя в качестве исходных веществ амид 4-[1-(3-аминофенил)-3-пирролидин-1-ил-пропиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты и 2-хлорпиридин: ЖХМС [468,1 (M+1)].

Пример 629. Амид 4-{3-[(1-изопропилпиперидин-4-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. (M+1) 447.

Пример 630. Амид 4-[3-(хинолин-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 684, используя в качестве исходных веществ гидрохлорид амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 2-

хлорхинолин при 120°C: 26 мг, продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,94 мин (метод С), ЖХМС: 421 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 14,30 (b, 1H), 11,29 (s, 1H), 9,10-8,75 (m, 3H), 8,58 (d, J=7,1, 1H), 8,26 (b, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (t, J=7,9, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 3H), 7,42 (d, J=7,3, 2H), 7,22 (s, 2H), 5,02 (d, J=5,8, 2H).

Пример 631. Амид 4-(1-{3-[(5-оксопирролидин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты.

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 419.

Пример 634. Амид 4-{3-[2-(2-диэтиламиноэтокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 609.

27 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt = 1,94 мин (метод С), ЖХМС: 513 (M+H).

Пример 635. Амид 4-{3-[3-(3-диметиламинопропокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 609.

3 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,94 мин (метод С), ЖХМС: 499 (M+H).

Пример 636. Амид 4-{3-[4-(2-диэтиламиноэтокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

21,4 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,01 мин (метод С), ЖХМС: 513 (M+H).

Пример 637. Амид 4-{3-[(5-бром-1H-индазол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

8,5 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,54 мин (метод С), ЖХМС: 516/518 (M+H).

Пример 638. Амид 4-[3-(4-метоксибензоиламино)бензиламино]-6-(4-метилпиперазин-1-илметил)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 590. МС (M+1) 540.

Пример 642. Амид 4-(1-[3-(4-метилпиридин-2-иламино)фенил]этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 549. ЖХ МС (M+1) 399.

Пример 645. Амид 4-{3-[(5-изопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

20,3 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,24 мин (метод С), ЖХМС: 430 (M+H).

Пример 646. Амид 4-[3-(3-метиламинобензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

а) трет-Бутиловый эфир (3-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фенилкарбамоил}фенил)метилкарбаминовой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 59 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 2,49 мин (метод С), ЖХМС: 527 (M+H).

б) Амид 4-[3-(3-метиламинобензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты:

59 мг (0,11 ммоль) трет-бутилового эфира (3-{3-[(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)метил]фенилкарбамоил}фенил)метилкарбаминовой кислоты растворяли в 3 мл диоксана и добавляли 560 мкл 4 н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали и промывали с помощью диоксана.

50 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 1,80 мин (метод С), ЖХМС: 427 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,35 (b, 1H), 8,80 (b, 2H), 8,63-8,54 (m, 1H), 8,39 (b, 3H), 8,20-8,08 (m, 2H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,75 (d, J=9,0, 1H), 7,67 (d, J=7,7, 1H), 7,56 (t, J=7,7, 1H), 7,34 (t, J=7,9, 1H), 7,18 (d, J=7,8, 1H), 4,96 (d, J=5,4, 2H), 4,11 (q, J=5,8, 3H).

Пример 649. Амид 4-[3-(2-метилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

15,5 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,26 мин (метод С), ЖХМС: 412 (M+H).

Пример 650. Амид 4-[3-(3-диметиламинобензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

5,6 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 1,90 мин (метод С). Продукт представляет собой гидрохлоридную соль. Rt. = 1,90 мин (метод С), ЖХМС: 441 (M+H).

Пример 651. Амид 4-[3-(3-метилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

15,7 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,37 мин (метод С), ЖХМС: 412 (M+H).

Пример 653. Амид 4-[3-(2-фтор-4-трифторметилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

58 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,56 мин (метод С), ЖХМС: 484 (M+H).

Пример 655. Амид 4-[3-(4-этоксibenзоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

24,7 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,41 мин (метод С), ЖХМС: 442 (M+H).

Пример 656. Амид 4-[3-(циклогексанкарбониламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

11,2 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,30 мин (метод С), ЖХМС: 404 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,77(b, 1H), 9,78(s, 1H), 9,10-8,75 (b, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, J=7,7, 1H), 8,55 (d, J=6,8, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (t, J=7,9, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,1, 1H), 7,25 (t, J=7,9, 1H), 7,07 (d, J=7,6, 1H), 4,91 (d, J=5,6, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,43-1,13 (m, 5H).

Пример 657. Амид 4-[3-(4-ацетиламинобензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

5,2 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,05 мин (метод С), ЖХМС: 455 (M+H).

Пример 659. Амид 4-{3-[(6-трифторметилпиридин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

7,8 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,33 мин (метод С), ЖХМС: 467 (M+H).

Пример 660. Амид 4-[3-(3-бромбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

10,2 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,43 мин (метод С), ЖХМС: 476/478 (M+H).

Пример 661. Амид 4-[3-(3-хлорбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

17,2 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,44 мин (метод С), ЖХМС: 432/434 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,35 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,58 (d, J=6,1, 2H), 8,53 (d, J=8,3, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,8, 1H), 7,79 (d, J=3,4, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73-7,60 (m, 3H), 7,54 (t, J=7,9, 1H), 7,32 (t, J=7,9, 1H), 7,14 (d, J=7,6, 1H), 4,84(d, J=5,7, 2H).

Пример 663. Амид 4-{3-[(пиперидин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

Вос защитную группу удаляли путем обработки с HCl в метаноле. После снятия Вос-защиты неочищенный продукт очищали, используя препаративную ВЭЖХ.

5,6 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты. Rt. = 1,72 мин (метод С), ЖХМС: 405 (M+H).

Пример 664. Амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(бензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [469 (M+1)].

Пример 665. Амид 4-[3-(4-морфолин-4-ил-бензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

13,5 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,20 мин (метод C), ЖХМС: 483 (M+H).

Пример 666. Амид 4-[3-(3,4-диметокси-бензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

33 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 2,18 мин (метод C), ЖХМС: 458 (M+H).

Пример 667. Амид 4-[3-(3-трифторметоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

22,3 мг (0,1 ммоль) 4-трифторметоксибензойной кислоты растворяли в 1 мл ДМФА. Добавляли 41,8 мг (0,2 ммоль) EDCI, 15,0 мг (0,1 ммоль) HOBT и 48,5 мкл (0,4 ммоль) 4-метилморфолина и смесь перемешивали в течение 15 мин. После этого добавляли 50 мг (0,1 ммоль) амида 4-(2-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали, используя препаративную ВЭЖХ, и превращали в гидрохлоридную соль путем обработки с избытком HCl в метаноле. 18,3 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt. = 2,61 мин (метод C), ЖХМС: 482 (M+H).

Пример 668. Амид 4-[3-(2-метоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

24,3 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,32 мин (метод C), ЖХМС: 428 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,88 (b, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,90 (b, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78 (d, J=8,4, 1H), 8,55 (dd, J=7,6, 0,9, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,0, 1H), 7,58 (dd, J=7,5, 1,6, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,31 (t, J=7,9, 1H), 7,15 (t, J=7,4, 2H), 7,05 (t, J=7,4, 1H), 4,96 (d, J=5,7, 2H), 3,87 (s, 3H).

Пример 670. Амид 4-[3-(4-цианобензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

6,9 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,19 мин (метод C), ЖХМС: 423 (M+H).

Пример 671. Амид 4-[3-(4-хлорбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

9,9 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,39 мин (метод C), ЖХМС: 432 (M+H).

Пример 672. Амид 4-{1-[3-(3-фтор-4-гидроксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 446.

Пример 673. Амид 4-{3-[2-(2-гидроксиэтокси)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 609. Продукт очищали, используя препаративную ВЭЖХ. Продукт обрабатывали с помощью HCl в метаноле и концентрировали в SpeedVac.

7,7 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,19 мин (метод C), ЖХМС: 458 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,82 (b, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,5-9,0 (m, 3H), 8,15 (b, 1H), 7,95-7,77 (m, 3H), 7,70 (d, J=7,9, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,33 (t, J=7,9, 1H), 7,21 (d, J=8,3, 1H), 7,16 (d, J=7,7, 1H), 7,10 (t, J=7,5, 1H), 4,97 (d, J=5,6, 2H), 4,27-4,13 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H).

Пример 674. Амид 4-[2-фтор-5-(4-метоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Амид 4-[2-фтор-5-(4-метоксибензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты получали в соответствии с примером амида 4-{3-[(4-метоксибензоил)метиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, используя в качестве исходных веществ 5-амино-2-фторбензонитрил и 4-метоксибензойную кислоту.

5 мг, белое твердое вещество, Rt = 2,26 мин (метод C), ЖХМС: 446 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Пример 677. Амид 4-(1-[3-(4-диметиламинометилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 469.

Пример 678. Амид 4-[3-(2-цианобензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты:

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

22,2 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt = 2,11 мин (метод С), ЖХМС: 423 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,62 (s, 1H), 8,73 (b, 1H), 8,62 (d, J=7,4, 1H), 8,55 (d, J=6,6, 1H), 8,00 (b, 1H), 7,97 (d, J=7,5, 1H), 7,87 (d, J=7,4, 1H), 7,84-7,74 (m, 3H), 7,72 (t, J=7,6, 1H), 7,65 (d, J=8,3, 1H), 7,36 (t, J=7,9, 1H), 7,19 (d, J=7,7, 1H), 4,93 (d, J=4,0, 2H).

Пример 679. Амид 4-{3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. (M+1) 510.

Пример 681. Амид 4-[3-(4-хлор-3-трифторметилбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

59 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt = 2,69 мин (метод С), ЖХМС: 500 (M+H).

Пример 682. Амид 4-{3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

30,8 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt = 1,90 мин (метод С), ЖХМС: 497 (M+H).

Пример 684. Амид 4-[3-(5-трифторметил-1H-бензоимидазол-2-иламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

33 мг (0,11 ммоль) гидрохлорида амида 4-(3-аминобензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты и 24 мг (0,11 ммоль) 2-хлор-5-трифторметил-1H-бензоимидазола растворяли в 500 мкл ДМФА и перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь сразу очищали, используя препаративную ВЭЖХ. Продукт обрабатывали с помощью HCl в метаноле и концентрировали в SpeedVac.

11,0 мг, не совсем белое твердое вещество. Rt = 2,15 мин (метод С), ЖХМС: 478 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,99 (b, 2H), 8,89 (d, J=7,9, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, J=7,0, 1H), 8,16 (d, J=5,5, 1H), 7,88 (t, J=7,9, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 5H), 7,31-7,19 (m, 1H), 5,01 (d, J=5,6, 2H).

Пример 685. Амид 4-{3-[(1H-пиразол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 3,6 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль. Rt = 1,99 мин (метод С), ЖХМС: 388 (M+H).

Пример 686. Амид 4-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

15,5 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt = 2,14 мин (метод С), ЖХМС: 428 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,90 (b, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,95-8,80 (m, 2H), 8,77 (d, J=8,2, 1H), 8,55 (d, J=6,9, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (t, J=8,0, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,0, 1H), 7,30 (t, J=7,9, 1H), 7,13 (d, J=7,6, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,96 (d, J=5,8, 2H), 1,99-1,89 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 2H).

Пример 689. Амид 4-[3-(2-фторбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 18,3 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt = 2,20 мин (метод С), ЖХМС: 416 (M+H).

Пример 693. Амид 4-{(R)-1-[3-(3-фтор-4-трифторметоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 514.

Пример 694. Амид 4- $\{1-[3-(4\text{-пирролидин-1-илметилбензоиламино})\text{фенил}]этиламино\}$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 495.

Пример 695. Амид 4- $\{1-[3\text{-бензоиламинофенил}]-3\text{-пиперидин-1-ил-пропиламино}\}$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [509,2 (M+1)].

Пример 697. Амид 4- $\{1-[3-(4\text{-метоксибензоиламино})\text{фенил}]-3\text{-пирролидин-1-ил-пропиламино}\}$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [525,2 (M+1)].

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- D_6): 1,8532 (m, 2H), 2,0043 (m, 2H), 2,3111 (m, 2H), 3,0432 (m, 2H), 3,2892 (m, 4H), 3,8656 (s, 3H), 5,6823 (m, 1H), 6,8784 (m, 2H), 7,2756 (d, 1H), 7,3512 (t, 1H), 7,5442 (m, 2H), 7,5745 (m, 1H), 7,6326 (m, 1H), 7,8225 (m, 1H), 7,9382 (d, 2H), 8,5804 (d, 1H), 8,6714 (s, 1H), 8,7852 (m, 1H), 9,7171 (br, 1H), 10,2322 (s, 1H).

Пример 698. Амид 4- $\{1-[3-(4\text{-метоксибензоиламино})\text{фенил}]-3\text{-азетидин-1-ил-пропиламино}\}$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [511 (M+1)].

Пример 701. Амид 6-хлор-4- $\{1-[3-(3\text{-фтор-4-метоксибензоиламино})\text{фенил}]этиламино\}$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 425. МС (M+1) 495.

Пример 703. Амид 4- $\{1-[3-(4\text{-метоксибензоиламино})\text{фенил}]-3\text{-пиперидин-1-ил-пропиламино}\}$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [539,2 (M+1)].

Пример 712. Амид 4- $\{1-[3-(4\text{-бромбензоиламино})\text{фенил}]-2\text{-метоксиэтиламино}\}$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для приготовления примера 462. ЖХМС [521 (M+1)].

Пример 714. Амид 4- $[3-(4\text{-хлор-2,6-дифторбензоиламино})\text{бензиламино}]$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

58 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt = 2,42 мин (метод С), ЖХМС: 468 (M+H).

Пример 715. Амид 4- $[3-(2,6\text{-дифтор-4-метоксибензоиламино})\text{бензиламино}]$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667. 44 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты. Rt. = 2,31 мин (метод С), ЖХМС: 464 (M+H).

Пример 717. Амид 4- $[3-(4\text{-трифторметилбензоиламино})\text{бензиламино}]$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

10,1 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt = 2,51 мин (метод С), ЖХМС: 466 (M+H).

Пример 718. Амид 4- $[3-(2\text{-трифторметилбензоиламино})\text{бензиламино}]$ хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получали в соответствии с примером 667.

28,0 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

Rt. = 2,31 мин (метод С), ЖХМС: 466 (M+H).

Пример 731. 6-Фенил-4- $[(3S)\text{-пиперидин-3-иламино}]$ хиназолин-8-карбоксамид

Стадия 1. Метил 6-йод-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат

К раствору метил 4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилата (6,0 г, 0,0294 моль) в серной кислоте (48 мл) добавляли N-йодсукцинимид (53 г, 0,2382 моль; 4 экв. NIS добавляли в начале реакции и оставшийся NIS добавляли в день - 2, день - 3 и день - 4 реакции равными порциями). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 8 дней и охлаждали до комнатной температуры. (Завершение реакции контролировали с помощью ЖХМС). Реакционную смесь осторожно вливали в охлажденный на льду раствор насыщенного карбоната калия и поддерживали щелочное рН. Осадок фильтровали, промывали водой и высушивали. Это твердое вещество дополнительно суспендировали в насыщенном бикарбонате

натрия (100 мл), содержащем метанол (20 мл). После перемешивания в течение 30 мин нерастворимое твердое вещество собирали путем фильтрации. Это вещество дополнительно взвешивали в смеси хлороформа и метанола (1:1) и фильтровали и высушивали в вакууме, получая (5,5 г, 56%) указанного в заглавии соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

ТСХ: Хлорформ/Метанол : (9/1): $R_f = 0,25$. ЖХМС: Обнаруженная масса (M+1, 331,0).

Стадия 2. Метил 4-хлор-6-йодхиназолин-8-карбоксилат

Добавляли ДМФА (1,00 мл) к оксалил хлориду (50,00 мл). После этого добавляли метил 6-йод-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-8-карбоксилат (2500,00 мг; 7,57 ммоль; 1,00 экв.). Эту гетерогенную смесь перемешивали в запечатанной трубке при 55°C в течение 17,5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакцию закачивали с помощью холодного насыщенного карбоната калия. Полученные твердые вещества фильтровали и промывали с помощью 10% карбоната калия. Высушивали, получая желтовато-коричневое твердое вещество. ЖХМС: M+1 = 330, 345 и 348 присутствовали (вследствие добавления MeOH и воды к хлориду в условиях ЖХМС). Получали 2,54 г продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

Стадия 3. Метил 4-{{(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил}амино}-6-йодхиназолин-8-карбоксилат

Растворяли трет-бутил (3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (632,11 мг; 3,16 ммоль; 1,10 экв.) в MeCN (18,00 мл) и ТЕА (1,00 мл). Добавляли эту смесь к метил 4-хлор-6-йодхиназолин-8-карбоксилату (1000,00 мг; 2,87 ммоль; 1,00 экв.). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 45 ч. ЖХМС указывала на присутствие M+1=513. Реакцию разводили водой и 1 н. NaOH. Полученный осадок фильтровали. Промывали водой и высушивали, получая желтоватое твердое вещество (210 мг). Материал применяли без дополнительной очистки. ЖХМС: M+1=513

Стадия 4. трет-Бутил (3S)-3-{{8-(аминокарбонил)-6-йодхиназолин-4-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилат

Растворяли метил 4-{{(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил}амино}-6-йодхиназолин-8-карбоксилат (380,00 мг; 0,74 ммоль; 1,00 экв.) в iPrOH (2,00 мл) и ДМСО (2,00 мл) и после этого добавляли гидроксид аммония (5,00 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 дней. ЖХМС: M+1=498 основной пик. Реакцию частично концентрировали. Разводили водой и полученные твердые вещества фильтровали. Промывали водой и высушивали, получая не совсем белое твердое вещество (110 мг). ЖХМС: M+1=498.

Стадия 5. трет-Бутил (3S)-3-{{8-(аминокарбонил)-6-фенилхиназолин-4-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилат

Объединяли фенилбороновую кислоту (16,18 мг; 0,13 ммоль; 1,20 экв.), трет-бутил (3S)-3-{{8-(аминокарбонил)-6-йодхиназолин-4-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилат (55,00 мг; 0,11 ммоль; 1,00 экв.), и бис(три-трет-бутилфосфоранил)палладий (5,67 мг; 0,01 ммоль; 0,10 экв.) в микроволновой трубке. После этого добавляли ТГФ (0,70 мл), затем добавляли карбонат цезия (0,22 мл; 2,00 М; 0,44 ммоль; 4,00 экв.). Реакцию нагревали под воздействием микроволн при 130°C в течение 20 мин.

ЖХМС: M+1 = 448 основной пик (266 присутствует). Реакцию концентрировали. Очищали путем хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка ; 15 мл/мин; 1-10% MeOH/CH₂Cl₂). Продукт концентрировали, получая масло. ЖХМС: M+1=448 основной пик.

Стадия 6. 6-Фенил-4-{{(3S)-пиперидин-3-иламино}хиназолин-8-карбоксамид

Растворяли трет-бутил (3S)-3-{{8-(аминокарбонил)-6-фенилхиназолин-4-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилат (30,00 мг; 0,07 ммоль; 1,00 экв.) в метаноле (3,00 мл) и после этого добавляли хлористый водород (2,00 мл) (2,0 М в диэтиловом эфире) при перемешивании. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ЖХМС: M+1=348 основной пик.

Реакцию частично концентрировали. Добавляли воду и экстрагировали с помощью диэтилового эфира. Замораживали водный слой и помещали в лиофилизатор. Получали продукт в виде не совсем белого твердого вещества (13 мг).

Пример 739. Амид 4-{{(S)-1-(3-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 279.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн 2,36 (s, 3H) 2,87-3,01 (m, 1H) 3,06-3,22 (m, 1H) 5,60-5,72 (m, 1H) 7,00-7,13 (m, 1H) 7,23-7,42 (m, 3H) 7,69 (d, J=8,10 Гц, 1H) 7,76-7,88 (m, 1H) 8,54 (s, 1H) 8,59 (dd, J=7,49, 1,44 Гц, 1H) 8,68 (dd, J=8,27, 1,49 Гц, 1H) 10,30 (brs, 1H).

ЖХМС (ESI) 340 (M+H)

Пример 742. Амид 4-{{(S)-2-амино-1-фенилэтиламино}хинолин-8-карбоновой кислоты

Стадия 1.

Раствор 4-хлор-хинолин-8-карбонитрила (200 мг, 1,1 ммоль), (S)-фенилглицинола (160 мг, 1,2 ммоль), гидрохлорида пиридиния (138 мг, 1,2 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (3,5 мл) обрабатывали микроволнами 150°C, 50 Вт в течение 2 ч. Раствор разводили с помощью этилацетата и промывали соляным раствором раствор. Очищали с помощью силикагеля (20-80% этилацетат/гептан), получая 4-{{(S)-2-гидрокси-1-фенилэтиламино}хинолин-8-карбонитрил (320 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ESI) 290 (M+H).

Стадия 2.

Суспензию 4-((S)-2-гидрокси-1-фенилэтиламино)хинолин-8-карбонитрила (34 мг, 0,12 ммоль), TEA (0,04 мл, 0,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,2 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли MsCl (0,01 мл, 0,13 ммоль). Раствор перемешивали в течение 20 мин перед разведением с метилхлоридом и промыванием с водным хлоридом аммония. Образец использовали неочищенным. ЖХМС (ESI) 368 (M+H).

Стадия 3.

NaN_3 (16 мг, 0,24 ммоль) добавляли к раствору вышеописанного соединения в ДМФА (1,0 мл). Раствор нагревали до 60°C в течение 18 ч. Раствор разводили с помощью EtOAc и промывали с помощью H_2O . Образец использовали неочищенным.

Стадия 4.

4-((S)-2-Азидо-1-фенилэтиламино)хинолин-8-карбонитрил (165 мг, 0,52 ммоль) растворяли в EtOH и добавляли водный NaOH (1,0 M, 0,79 мл), затем добавляли H_2O_2 (0,079 мл, 2,6 ммоль) и нагревали до 50°C. Через 6 ч реакцию разводили с помощью этилацетата и промывали с помощью 1% водной HCl. Очищали с помощью силикагеля (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2), получая амид-((S)-2-азидо-1-фенилэтиламино)хинолин-8-карбоновой кислоты (88 мг, 50%) в виде белого порошка.

ЖХМС (ESI) 333 (M+H).

Стадия 5.

Амид-((S)-2-азидо-1-фенилэтиламино)хинолин-8-карбоновой кислоты растворяли в EtOAc (5 мл) и 5% добавляли Pd/C перед добавлением водорода (1 атм). Реакцию перемешивали в течение ночи перед фильтрованием через слой целита. Желательное соединение получали путем осаждения с гептаном из CH_2Cl_2 . ЖХМС (ESI) 307 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част. на млн 10,86 (1H, d, J=3,51 Гц) 8,74 (1H, dd, J=8,49, 1,46 Гц) 8,53 (1H, dd, J=7,22, 1,37 Гц) 8,33 (1H, d, J=5,47 Гц) 7,57-7,72 (2 H, m) 7,42 (1H, d, J=7,03 Гц) 7,32 (1H, t, J=7,52 Гц) 7,19-7,26 (1H, m) 6,31 (1H, d, J=5,86 Гц) 4,61 (1H, brs) 2,89-3,10 (2H, m).

Пример 743. Амид 4-{3-[(4-метоксибензоил)метиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия а. N-(3-Цианофенил)-4-метоксибензамид

5,0 г (33 ммоль) 4-метоксибензойную кислоту растворяли в 50 мл ДМФА. 12,8 г (66 ммоль) EDCI, 9,2 г (66 ммоль) HOBT и добавляли 14,8 мл (132 ммоль) 4-метилморфолина и смесь перемешивали в течение 15 мин. После этого добавляли 3,9 г (33 ммоль) 3-аминобензонитрила и смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре и 6 ч при 80°C. Реакционную смесь вливали в 500 мл воды и осадок фильтровали, промывали и высушивали.

6,0 г (72%) не совсем белого твердого вещества, Rt. = 2,66 мин (метод с), ЖХМС: 253 (M+H).

Стадия b. N-(3-Цианофенил)-4-метокси-N-метил-бензамид

500 мг (1,9 ммоль) N-(3-цианофенил)-4-метоксибензамида растворяли в 25 мл ТГФ и добавляли 150 мг гидрида натрия (60% в масле, 3,7 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, добавляли 172 мкл (2,8 ммоль) метилэфида и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. К реакционной смеси добавляли воду и затем экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали над Na_2SO_4 и упаривали насухо.

450 мг (83%) желтое масло, Rt. = 2,54 мин (метод С), ЖХМС: 267 (M+H).

Стадия с. N-(3-Аминотетилфенил)-4-метокси-N-метилбензамид

450 мг (1,7 ммоль) N-(3-цианофенил)-4-метокси-N-метилбензамид растворяли в 10 мл NH_3 в метаноле (10%) и 10 мл ТГФ. Добавляли 500 мг губчатого никелевого катализатора и смесь гидрировали в течение 14 ч под давлением 5 бар. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали.

450 мг, серое масло, Rt. = 1,86 мин (метод С), ЖХМС: 271 (M+H).

Стадия d. Метилловый эфир 4-{3-[(4-метоксибензоил)метиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

101 мг (0,37 ммоль) N-(3-аминотетилфенил)-4-метокси-N-метилбензамида растворяли в 3 мл ацетонитрила и 260 мкл (1,87 ммоль) триэтиламина.

Добавляли 130 мг (0,37 ммоль) метилового эфира 4-хлорхиназолин-8-карбоновой кислоты и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли, добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью этилацетата.

Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и упаривали насухо. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Rt. = 2,26 мин (метод С), ЖХМС: 457 (M+H).

Стадия e. Амид 4-{3-[(4-метоксибензоил)метиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 4-{3-[(4-метоксибензоил)метиламино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты со стадии d растворяли в 1 мл 7 н. NH_3 в метаноле в запечатанном сосуде и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали и очищали, используя препаративную ВЭЖХ. Продукт обрабатывали с помощью HCl в метаноле и концентрировали в SpeedVac.

27 мг, белое твердое вещество, Rt. = 2,11 мин (метод С), ЖХМС: 442 (M+H).

Продукт представляет собой гидрохлоридную соль.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,78 (s, 1H), 8,58 (t, J=7,9, 2H), 7,88 (t, J=8,0, 1H), 7,30 (t, J=7,8, 1H), 7,19 (dd, J=26,3, 7,8, 2H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,46 (d, J=8,8, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

Пример 744. Амид 4-(1-(3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил)-3-морфолин-4-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

Стадия а. Амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-оксопропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

227 мг (0,46 ммоль) амида 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-гидроксипропиламино)хиназолин-8-карбоновую кислоту растворяли в 2,5 мл ДМСО и к смеси добавляли 1,98 мл (0,59 ммоль) 0,3 M Dess-Martin Periodane в дихлорметане. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, добавляли 20 мл воды и 2 мл 1 н. NaOH и осадок фильтровали, промывали водой и высушивали в вакууме.

245 мг, не совсем белое твердое вещество.

Rt. = 2,02 мин (метод С), ЖХМС: 470 (M+H).

Стадия б. Амид 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-морфолин-4-ил-пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты

20 мг (0,043 ммоль) амида 4-(1-{3-[(5-циклопропил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}-3-оксопропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, 7,5 мкл (0,086 ммоль) морфолина, 20 мкл уксусной кислоты и 1 мл ТГФ перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого добавляли 18,2 мг (0,086 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь очищали, используя препаративную ВЭЖХ.

5 мг, не совсем белое твердое вещество. Продукт представляет собой соль трифторуксусной кислоты.

Rt. = 1,96 мин (метод С), ЖХМС: 541 (M+H).

Биологическая активность

Исследование фермента P70S6K

Соединения-ингибиторы P70S6K разводили и помещали в планшеты на 96 лунок. Затем добавляли реакционную смесь, содержащую следующие компоненты, получая планшет с соединением для иницирования ферментативной реакции; P70S6K (3 нМ, T412E мутантная, Millipore) смешивали с 24 мкМ АТФ в буфере для исследования, содержащем 100 мМ Hepes (pH 7,5), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,015% Brij и 1 мкМ субстратного пептида FITC-АНА-АКRRRLSSLRA-ОН (имеющего происхождение из последовательности рибосомного белка S6, FITC = флуоресцеин изотиоцианат, АНА = 6-аминогексановая кислота). Реакцию инкубировали в течение 90 мин при 25°C, затем добавляли 10 мМ EDTA для остановки реакции. Пропорцию субстрата и продукта (фосфорилированного) пептида анализировали на Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, используя давление - 1,4 фунтов на кв. дюйм, и входное и выходное напряжения 3000 и 700 соответственно. Пики продукта разделяли перед пиками субстрата на полученных хроматограммах.

Анализ фермента Аурора киназа

Анализы Аурора, описанные в настоящей заявке, осуществляли на двух системах Caliper Life Sciences, LC3000 и Desktop Profiler. Они обеспечивают данные относительно активности фермента путем измерения относительных количеств фосфорилированного или нефосфорилированного флуоресцентно меченого субстратного пептида при окончании ферментативной реакции. Эти различные состояния пептида разделяются путем применения разности потенциалов на концах образца. Присутствие заряженной фосфатной группы на продукте (в отличие от субстрата) вызывает различную подвижность пептида для двух пептидов. Это визуализируется путем возбуждения флуоресцентной метки на пептидах субстрата и продуктов и представляется в виде пиков с помощью программного обеспечения для анализа.

LC3000 Метод

Для измерения ингибирующей активности ингибиторов Аурора А на Caliper Life Sciences LC3000, использовали TTP Mosquito прибор для обработки жидкости, помещая 0,25 мкл ингибитора в подходящей концентрации в 100% ДМСО (для расчета кривой зависимости "доза-эффект") в каждую лунку планшета на 384 лунок. В эту реакцию компоненты добавляли до конечного объема 25 мкл: 0,067 нг/мкл GST-Аурора А (Carna Biosciences 05-101. N-концевое GST слияние с полноразмерной Аурора А (1-403 аминокислоты), регистрационный номер

NP_940835.1).

15 мкМ АТФ (Fluka, 02055),

1 мМ DTT (Sigma, D0632),

1 мМ MgCl₂ (Sigma, M1028),

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

100 мМ HEPES pH 7,5 (Calbiochem, 391338),

0,015% Brij-35 (Sigma, B4184).

Реакцию инкубировали в течение 90 мин при 25°C и затем останавливали путем добавления 70 мкл стоп-буфера (100 мМ HEPES pH 7,5, 0,015% Brij-35, 10 мМ EDTA (Sigma, E7889)).

Планшет анализировали на Caliper LC 3000 в формате Off-Chip анализа сдвига подвижности, используя следующие параметры для 12-фрагментной микросхемы: давления скрининга - 1,8 фунтов на кв. дюйм, напряжение на входе - 2700, напряжение на выходе - 1000. Эти условия вызывают разделение нефосфорилированного субстрата и фосфорилированного пептидного продукта в виде отдельных пиков, что предоставляет возможность непосредственного измерения процента превращения субстрата в продукт. Процент превращения графически представляют относительно концентрации ингибитора для получения сигмоидной кривой "доза-эффект", из которого можно рассчитать IC50 с помощью XLFit для Microsoft Excel. Метод Desktop Profiler в Desktop Profiler используется аналогичный подход, как и в LC 3000, для расчета процента превращения субстрата в продукт. Caliper Life Sciences предоставляет собственные флеш-замороженные заранее приготовленные планшеты на 384 лунок, содержащие выбранные киназы. Каждая колонка в планшете на 384 лунок содержит конкретную выбранную киназу. Второй планшет, 'субстратный планшет' содержит смесь флуоресцентно меченого пептидного субстрата и АТФ. Их располагали таким образом, чтобы перенос субстратного планшета в ферментный планшет обеспечивал соответствующий фермент с соответствующей концентрацией субстрат/АТФ. Соединения добавляли в размороженный ферментный планшет в желатином формате в единичных концентрациях. Реакции запускали путем переноса смеси субстрат /АТФ из субстратного планшета. Ферментный планшет инкубировали в течение 90 мин при 25°C. Реакции останавливали путем добавления 70 мкл стоп-буфера (100 мМ HEPES pH 7,5, 0,015% Brij-35, 10 мМ EDTA (Sigma, E7889)).

Анализ планшеты в Profiler был идентичен таковому для LC3000, и соотношение между пиками субстрата и продукта предоставляло возможность определить активность фермента в этой лунке. Это наилучшим образом можно представить с помощью тепловой карты планшета, в которой окрашена каждая лунка в зависимости процента ингибирования по сравнению с положительными и отрицательными контроля (без ингибиторов и без АТФ соответственно).

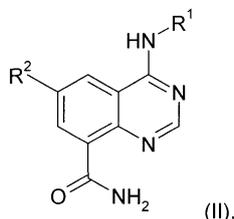
Анализ фермента PDK1

Анализ киназы осуществляли в виде флеш-планшета анализа на 384 лунках (PerkinElmer LAS Germany GmbH). 3,4 нМ His6-PDK1 (Delta 1-50) (PDK1, которая представляла собой His-метку, состоящую из шести гистидинов, и отсутствием первым пятидесяти аминокислот), 400 нМ PDKtide (Biotin-bA-bAKTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC в качестве субстрата, и 4 мкМ АТФ (разбавленный с 0,25 мкМ 33P-АТФ/лунку) инкубировали в общем объеме 50 мкл (50 мМ TRIS, 10 мМ Mg-ацетат, 0,1% меркаптоэтанол, 0,02% Brij35, 0,1% BSA, pH 7,5) с или без тестируемого соединения (5-10 концентраций) в течение 60 мин при 30°C. Реакцию останавливали с помощью 25 мкл 200 мМ EDTA. Через 30 мин при комнатной температуре жидкость удаляли и каждую лунку три раза промывали с помощью 100 мкл 0,9% раствора хлорида натрия. Неспецифическую реакцию определяли в присутствии 100 нМ к высокоаффинному ингибитору протеинкиназы стауроспорину. Радиоактивность измеряли на Topcount (PerkinElmer LAS Germany GmbH). Результаты анализировали в программе RS1 (Brooks Automation, Inc.).

Для оценки ингибирующего потенциала соединений, определяли IC50-значения, как показано в табл. 1, 2 и 3 выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



и его фармацевтически приемлемые соли,

где R¹ представляет собой L¹-R⁴-L²-R⁵-L³-R⁶, L¹-R⁴-L²-R⁵ или L¹-R⁴,

R² представляет собой H, A, Hal, OH, OA, SH, CN, NH₂, NO₂, NHA, NH-L¹-Ar, NHCOA, NHCO-L¹-Ar, NHSO₂A, NHSO₂-L¹-Ar, NHCONHA или NHCONH-L¹-Ar, L¹-Ar, O-L¹-Ar, L¹-R⁴,

L¹, L³, каждый независимо друг от друга, представляют собой простую связь, неразветвленный или разветвленный алкилен, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода, который может быть незамещен или одно- или двухзамещен с помощью Hal, OH, CN, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, COOH, N₃, этинила или этинила, и/или однозамещен с помощью R⁴, и в котором одна или две CH₂ группы могут быть заменены атомом O или S или -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO-, -SO₂- или -NHCO- группой,

R⁴, R⁵, R⁶, каждый независимо друг от друга, представляют собой Ar или моноциклический алкил,

который имеет 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, в котором одна или две CH_2 группы могут быть заменены атомом O или S и/или $-\text{NH}-$, $-\text{NA}-$, $-\text{CHA}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$ группой, и/или в котором связующая CH группа может быть заменена атомом N, и который может быть одно- или двухзамещен с помощью Hal или LA,

L^2 представляет собой $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{NHCONA}-$, $-\text{NHCOA}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCONH}-$, $-\text{NHCONHCO}-$ или $-\text{A}-$,

Ar представляет собой моно- или бициклический ароматический гомо- или гетероцикл, содержащий 0, 1, 2, 3 или 4 N, O и/или S атомов и 5, 6, 7, 8, 9 или 10 скелетных атомов, который может быть незамещен или независимо друг от друга одно-, двух- или трехзамещен с помощью Hal, A, OH, SH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH_2 , CONHA, CONA_2 , NHCOA, NHCONHA, NHCONH $_2$, NHSO $_2$ A, CHO, COA, SO_2NH_2 , SO_2A и/или SO_2Hal , в котором кольцевой N-атом может быть замещен с помощью O-атома с образованием N-оксидной группы и в котором в случае бициклического ароматического цикла на двух кольцах может быть частично насыщенным,

A представляет собой неразветвленный или разветвленный линейный или циклический алкил, который имеет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в котором одна или две CH_2 -группы могут быть заменены атомом O или S и/или $-\text{NH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{N(LA)-}$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$ группой, и в котором 1-3 H атомов могут быть заменены Hal, и в котором одна или две CH_3 группы могут быть заменены OH, SH, NH_2 , NH(LA) , N(LA)_2 , NHCOOH , NHCONH_2 или CN,

LA представляет собой неразветвленный или разветвленный линейный алкил, который имеет 1, 2, 3 или 4 атомов углерода,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I.

2. Соединение в соответствии с п.1, в котором остатки, не обозначенные более подробно, имеют значения, указанные для формулы (II) в соответствии с п.1, но в которых

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 , L^1 представляет собой связь, или

L^1 представляет собой метилен, или

L^1 представляет собой метилен,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или amino, или

L^1 представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью метила, аминометила, метоксиметила, азидометила или триазолилметила,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или amino, или

L^1 представляет собой метилен, который замещен с помощью аминометила, или

L^1 представляет собой метилен, который замещен с помощью аминометила,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или amino, или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен, который замещен с помощью аминометила,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или amino, или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью аминометила,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или amino, или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен,

R^2 представляет собой H, метокси, этокси или amino, или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$ или L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен,

R^2 представляет собой H, метокси или amino, или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен,

R^2 представляет собой H, метокси или amino, или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен,

R^4 представляет собой фенил, который незамещен или однозамещен с помощью Hal или CF_3 , или двухзамещен с помощью Hal,

R^2 представляет собой H, метокси или amino, или

R^1 представляет собой L^1-R^4 ,

L^1 представляет собой метилен,

R^4 представляет собой фенил, который незамещен или однозамещен с помощью Hal или CF_3 , или двухзамещен с помощью Hal,

R^2 представляет собой H, или

R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,

L^1 представляет собой метилен,

R^4 представляет собой фенилен,

L^2 представляет собой NHCO или NHCONH,

R^2 представляет собой Н или метокси, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $NHCO$ или $NHCONH$,
 R^5 представляет собой фенил, который незамещен или одно- или двухзамещен с помощью Hal ,
 R^2 представляет собой Н или метокси, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $NHCO$,
 R^5 представляет собой фенил, который незамещен или одно- или двухзамещен с помощью Hal ,
 R^2 представляет собой Н или метокси, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 L^1 представляет собой метилен,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $NHCO$ или $NHCONH$,
 R^5 представляет собой фенил, который незамещен, или одно- или двухзамещен с помощью Hal ,
 R^2 представляет собой Н, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 R^5 представляет собой бензо-1,3-диоксолил, или
 L^1 представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью аминометила, (метил-амино)метила, (диметиламино)метила, метила, этила, 2-гидроксиэтила, метоксиметила, 2-(диметил-амино)этила, (этиламино)метила, 2-(метокси)этила, 2-(аллилметиламино)этила, ((трет-бутилоксикарбонил)метиламино)метила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-(азетидин-1-ил)этила, 2-(пиперидин-1-ил)этила или 2-(пиперазин-1-ил)этила, или
 L^1 представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью (метиламино)метила, (диметиламино)метила, метила или 2-(диметиламино)этила, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $-NHCO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $NHCOOCH_2-$ или $-NHCONH-$, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $-NHCO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $NHCOOCH_2-$ или $-NHCONH-$,
 R^5 представляет собой Ag , который незамещен или замещен, как определено для Ag в п. 1, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $-NHCO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $NHCOOCH_2-$ или $-NHCONH-$,
 R^5 представляет собой фенил, пиридил, бензо-1,3-диоксолил, пиразолил или тиазолил, все из кото-рых незамещены или замещены, как определено для Ag в п. 1, или
 L^1 представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью аминометила, (метил-амино)метила, (диметиламино)метила, метила, этила, 2-гидроксиэтила, метоксиметила, 2-(диметил-амино)этила, (этиламино)метила, 2-(метокси)этила, 2-(аллилметиламино)этила, ((трет-бутилоксикарбонил)метиламино)метила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-(азетидин-1-ил)этила, 2-(пиперидин-1-ил)этила или 2-(пиперазин-1-ил)этила,
 R^2 представляет собой Н или метокси, или
 L^1 представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью (метиламино)метила, (диметиламино)метила, метила или 2-(диметиламино)этила,
 R^2 представляет собой Н или метокси, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $-NHCO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $NHCOOCH_2-$ или $-NHCONH-$,
 R^2 представляет собой Н или метокси, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $-NHCO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $NHCOOCH_2-$ или $-NHCONH-$,
 R^5 представляет собой Ag , который незамещен или замещен, как определено для Ag в п. 1,
 R^2 представляет собой Н или метокси, или
 R^1 представляет собой $L^1-R^4-L^2-R^5$,
 R^4 представляет собой фенилен,
 L^2 представляет собой $-NHCO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $NHCOOCH_2-$ или $-NHCONH-$,

R⁵ представляет собой фенил, пиридил, бензо-1,3-диоксолил, пиразолил или тиазолил, все из которых незамещены или замещены, как определено для Ag в п. 1,

R² представляет собой H или метокси, или

R¹ представляет собой L¹-R⁴-L²-R⁵,

L¹ представляет собой метилен, который незамещен или замещен с помощью (метиламино)метила, (диметиламино)метила, метила или 2-(диметиламино)этила,

R⁴ представляет собой фенилен,

L² представляет собой -NHCO-, -NH-, -NHCH₂-, NHCOOCH₂- или -NHCONH-,

R⁵ представляет собой Ag, который незамещен или замещен, как определено для Ag в п. 1,

R² представляет собой H или метокси, или

R¹ представляет собой L¹-R⁴,

R² представляет собой L¹-Ag, или

R¹ представляет собой L¹-R⁴,

L¹ представляет собой связь, или

R¹ представляет собой L¹-R⁴,

R⁴ представляет собой пиперидинил, или

R¹ представляет собой L¹-R⁴,

R⁴ представляет собой пиперидинил,

R² представляет собой L¹-Ag,

L¹ представляет собой связь,

и их фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединения в соответствии с п.2, в котором R⁴ представляет собой мета-фенилен, и их фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение в соответствии с п.1, где соединение выбирают из группы, включающей амид 4-[2-амино-1-(3,4-дихлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[2-амино-1-(3-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[2-амино-1-(3,4-диметоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-(2-амино-1-п-толилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-((S)-2-амино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[2-амино-1-(4-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 6-метокси-4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[2-диметиламино-1-(4-трифторметилфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-((R)-2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-((S)-2-амино-1-фенилэтиламино)-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-{1-[3-(3,4-дифторбензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[1-(3-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[2-амино-1-(3-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[2-амино-1-(3,4-дихлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-(3,4-диметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-{2-диметиламино-1-[3-(4-трифторметилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-{2-диметиламино-1-[3-(2-фторбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-2-диметиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-(2-амино-1-п-толилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[1-(3-хлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[2-амино-1-(4-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-(2-диметиламино-1-{3-[(2-пирролидин-1-ил-пиридин-4-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[(S)-1-(3-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-((S)-2-амино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[1-(3-хлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-[1-(3,4-дихлорфенил)-2-диметиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-(2-диметиламино-1-{3-[(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4'-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты, амид 4-(1-{3-[(2-хлорпиридин-4-карбонил)амино]фенил}-2-диметиламиноэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,

амид 4-[1-(3-бензоиламинофенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(2,6-дифторбензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[1-(3-бромфенил)-2-диметиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[1-(3-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{2-диметиламино-1-[3-(2-фтор-4-трифторметилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(2-диметиламино-1-{3-[(2-диметиламинопиридин-4-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(2-диметиламино-1-{3-[(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[1-(3-хлорфенил)-2-диметиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(4-хлор-3-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{2-диметиламино-1-[3-(4-метоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[2-амино-1-(3-хлорфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 5-метокси-4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[1-(4-метоксифенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{2-метиламино-1-[3-(4-трифторметоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[1-(4-хлорфенил)-2-диметиламиноэтиламино]-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{2-амино-1-[3-(4-фторбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(3,4-дихлорбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[2-амино-1-(3,4-диметоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(2-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]-2-метиламиноэтиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[2-диметиламино-1-(3-{2-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-4-карбонил}амино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 6-метокси-4-((S)-2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[1-(3-{2-(3-диэтиламинопирролидин-1-ил)пиридин-4-карбонил}амино)фенил]-2-диметиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(4-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{2-диметиламино-1-[3-(3-фтор-4-метоксибензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-[3-(2-фтор-4-трифторметилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((S)-2-этиламино-1-фенилэтиламино)-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[(S)-2-диметиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[(S)-2-этиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{3-(аллилметиламино)-1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(6-метоксипиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(1-{3-[(бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(5-изопропил-1H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[2-амино-1-(3-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 трет-бутил [2-{8-(аминокарбонил)хиназолин-4-ил}амино]-2-(3-нитрофенил)этил]метилкарбамат,
 амид 4-[3-(2,4-дифторбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((S)-2-диметиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(3-фтор-4-метилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(4-фтор-3-гидроксibenзоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(2-метиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)фенил]-3-диметиламинопропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[3-(2,4-дихлорбензоиламино)бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,

амид 4-(1-{3-[(6-метоксипиридин-3-карбонил)амино]фенил}пропиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{2-метиламино-1-[3-(4-трифторметилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(6-метилпиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{3-диметиламино-1-[3-(4-трифторметилбензоиламино)фенил]пропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(2,4-дифторбензоиламино)фенил]-3-метоксипропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{[2-(диметиламино)-1-(3-нитрофенил)этил]амино}хиназолин-8-карбоксамид,
 4-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{3-[(5-пирролидин-1-ил-пиридин-3-карбонил)амино]бензиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 6-циклопропилметокси-4-[2-диметиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 6-метокси-4-(4-трифторметилбензиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{(R)-1-[3-(3,4-диметилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 6-бензилокси-4-[1-(3-хлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{(R)-1-[3-(2-фтор-5-трифторметилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[3-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]пиридин-4-карбонил}амино]бензиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]-3-диметиламинопропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(6-цианопиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(5-хлор-6-метоксипиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(5-трет-бутил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(2-метоксипиридин-4-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(бензо[1,3]диоксол-5-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-(1-{3-[(5-трет-бутил-2H-пиразол-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(4-бромбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир [2-(3-бензоиламинофенил)-2-(8-карбамоилхиназолин-4-иламино)этил]метилкарбаминовой кислоты,
 амид 4-[2-диметиламино-1-(3-метоксифенил)этиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-{1-[3-(2,6-дифторбензоиламино)фенил]-3-метоксипропиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-[3-(4-хлор-3-метилбензоиламино)фенил]этиламино}хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[2-диметиламино-1-(3-фторфенил)этиламино]-6-этоксихиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(5,6-диметоксипиридин-3-карбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((S)-2-этиламино-1-фенилэтиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[(S)-1-(3-хлорфенил)-2-метиламиноэтиламино]-6-метоксихиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[(S)-1-(3-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-[(E)-(R)-1-(2-аминоэтил)-2-винилпента-2,4-диениламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 6-хлор-4-[(S)-1-(3-фторфенил)-2-метиламиноэтиламино]хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 амид 4-((R)-1-{3-[(2,2-дифторциклопропанкарбонил)амино]фенил}этиламино)хиназолин-8-карбоновой кислоты,
 и их фармацевтически приемлемые соли.

5. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение в соответствии с любым из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного компонента, совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

6. Применение соединения в соответствии с любым из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний.

7. Применение в соответствии с п.6, где заболевание выбирают из группы, включающей злокачест-

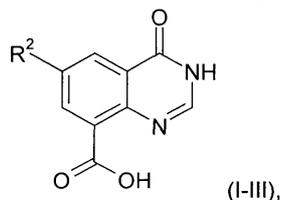
венное новообразование, воспаление, панкреатит или заболевание почек, боль, доброкачественную гиперплазию кожи, рестеноз, простату, заболевания, связанные с васкулогенезом или ангиогенезом, опухолевый ангиогенез, заболевания кожи, выбранные из псориаза, экземы, и склеродермы, диабет, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных, возрастную дегенерацию желтого пятна, гемангиому, глиому, меланому и саркому Капоши.

8. Комплект (набор), состоящий из отдельных пакетов:

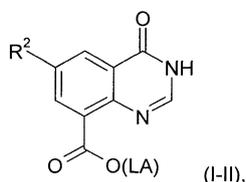
а) эффективного количества соединения в соответствии с одним или несколькими пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, и

б) эффективного количества дополнительного активного компонента лекарственного средства, который представляет собой противораковое терапевтическое средство.

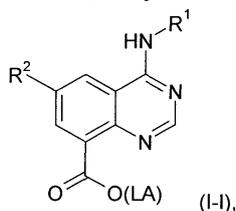
9. Способ приготовления соединений формулы (II), где заместители имеют значения, как указано для формулы (II) в п.1, где соединение карбоновой кислоты формулы (I-III)



подвергают реакции с LA-OH, получая соответствующий карбоксильный LA сложный эфир формулы (I-II)



который затем подвергают реакции с H₂N-R¹, получая соединение формулы (I-I)



которое в завершение превращают в карбоксильный амид формулы II

